

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

158

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 18 Février 1909, à 1 heure

PAR

Max FRANÇOIS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Etude sur l'Étiologie et la Pathogénie

DE LA

SCLÉROSE EN PLAQUES

Président : M. RAYMOND, professeur

MM. HUTINEL, professeur

Juges

CLAUDE, agrégé

NOBÉCOURT, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1909

158

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 18 Février 1909, à 1 heure

PAR

Max FRANÇOIS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

~~~~~

Etude sur l'Étiologie et la Pathogénie

DE LA

SCLÉROSE EN PLAQUES

~~~~~

Président : M. RAYMOND, professeur

Juges } MM. HUTINEL, professeur
CLAUDE, agrégé
NOBÉCOURT, agrégé

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

~~~~~

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE  
JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, 1

—  
1909



# Faculté de Médecine de Paris

|                                                                         |  |                     |
|-------------------------------------------------------------------------|--|---------------------|
| <b>LE DOYEN</b> . . . . .                                               |  | <b>M. LANDOUZY</b>  |
| <b>PROFESSEURS.</b> . . . . .                                           |  | <b>MM.</b>          |
| Anatomie. . . . .                                                       |  | NICOLAS             |
| Physiologie. . . . .                                                    |  | CH. RICHEL          |
| Physique médicale. . . . .                                              |  | GARIEL              |
| Chimie organique et Chimie générale. . . . .                            |  | GAUTIER             |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale. . . . .                   |  | BLANCHARD           |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                          |  | BOUCHARD            |
| Pathologie médicale . . . . .                                           |  | BRISSAUD            |
|                                                                         |  | DEJERINE            |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                        |  | LANNELONGUE         |
| Anatomie pathologique. . . . .                                          |  | PIERRE MARIE        |
| Histologie. . . . .                                                     |  | PRENANT             |
| Opérations et appareils. . . . .                                        |  | HARTMANN            |
| Pharmacologie et matière médicale . . . . .                             |  | POUCHET             |
| Thérapeutique . . . . .                                                 |  | GILBERT             |
| Hygiène. . . . .                                                        |  | CHANTEMESSE         |
| Médecine légale. . . . .                                                |  | THOINOT             |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . . .                     |  | N...                |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                           |  | ROGER               |
|                                                                         |  | HAYEM               |
| Clinique médicale. . . . .                                              |  | DIEULAFOY           |
|                                                                         |  | DEBOVE              |
|                                                                         |  | LANDOUZY            |
|                                                                         |  | HUTINEL             |
| Maladies des enfants. . . . .                                           |  |                     |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale . . . . . |  | GILBERT BALLE       |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .                |  | GAUCHER             |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                      |  | RAYMOND             |
|                                                                         |  | DELBET              |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                          |  | QUENU               |
|                                                                         |  | RECLUS              |
|                                                                         |  | SEGOND              |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                                       |  | DE LAPERSONNE       |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                      |  | ALBARRAN            |
|                                                                         |  | PINARD              |
| Clinique d'accouchements . . . . .                                      |  | BAR                 |
|                                                                         |  | RIBEMONT-DESSAIGNES |
| Clinique gynécologique. . . . .                                         |  | POZZI               |
| Clinique chirurgicale infantile. . . . .                                |  | KIRMISSON           |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                         |  | ALBERT ROBIN        |

## Agréés en exercice

|               |              |           |            |
|---------------|--------------|-----------|------------|
| <b>MM.</b>    |              |           |            |
| AUVRAY        | CUNEO        | LAUNOIS   | NOBECOURT  |
| BALTHAZARD    | DEMLIN       | LECENE    | OMBREDANNE |
| BRANCA        | DESGREZ      | LEGREY    | POTOCKI    |
| BEZANÇON (F.) | DUVAL (P.)   | LENORMANT | PROUST     |
| BRINDEAU      | GOSSET       | LOPPER    | RENON      |
| BROCA (A.)    | GOUGET       | MACAIGNE  | RICHAUD    |
| BRUMPT        | JEANNIN      | MAILLARD  | RIEFFEL    |
| CARNOT        | JEANSELMÉ    | MARION    | SICARD     |
| CASTAIGNE     | JOUSSET (A.) | MORESTIN  | ZIMMERN    |
| CLAUDE        | LABBE (M.)   | MULON     |            |
| COUVELAIRE    | LANGLOIS     | NICLOUX   |            |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND

*Hommage de respectueuse et  
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLORAND

*Qui m'a guidé de ses conseils  
pendant tout le cours de mes  
études médicales et a toujours  
été pour moi le meilleur et le  
plus bienveillant des maîtres.*

**A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX**

Monsieur le Professeur RAYMOND (Internat 1907-1908).

Monsieur le Docteur TOUPET (Internat 1906-1907).

Monsieur le Docteur FLORAND (Internat 1905-1906).

Monsieur le Docteur MÉNARD (Internat 1904-1905).

Monsieur le Professeur Albert ROBIN.

Monsieur le Docteur CLAISSE (Externat 1903-1904).

Monsieur le Professeur Gilbert BALLET (Externat 1902-1903.)

Messieurs les Professeurs Agrégés RICARD et CLAUDE

Messieurs les Docteurs FAISANS, MERKLEN (*in memoriam*), THIBIERGE, RIST, LÉON BERNARD, BROUARDEL, FOURNIER, Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux.

# Étude sur l'Étiologie et la Pathogénie

DE LA

## Sclérose en Plaques

---

### INTRODUCTION

Depuis les travaux de Pierre Marie la plupart des auteurs français admettent que la sclérose en plaques est une affection d'origine microbienne, une forme spéciale de myélite chronique. On voit en effet dans un certain nombre de cas les accidents nerveux se déclarer en la suite d'une maladie infectieuse, comme si celle-ci était venue permettre l'atteinte de l'axe cérébro-spinal par les microorganismes. Mais cette coïncidence est loin d'être une règle absolue, et bien souvent il est impossible de retrouver la moindre pyrexie dans les antécédents des malades. Faut-il admettre qu'il y a eu alors une infection latente, se traduisant par des signes cliniques insignifiants, mais susceptible néanmoins d'ouvrir la voie aux germes morbides et de

leur permettre l'accès vers les organes nerveux centraux ? Cette question est d'une extrême importance. S'il était possible, en effet, de déceler la trace d'une telle infection dans les cas qui paraissent en clinique spontanés, la théorie de Pierre Marie s'imposerait à tous comme une vérité indiscutable. Nous avons pensé qu'un envahissement microbien de tout l'organisme devait déterminer des lésions, non seulement sur le système nerveux, mais aussi sur les autres organes et en particulier sur le sang dont les causes toxi-infectieuses modifient si aisément la composition. Aussi avons-nous étudié chez tous les malades que nous avons pu examiner l'état des fonctions organiques et les éléments cytologiques du sang. Nous avons cru tout d'abord trouver la preuve constante d'une origine infectieuse dans les modifications de la formule leucocytaire. Il existe, en effet, dans la plupart des cas, une légère leucocytose avec mononucléose. Mais en étudiant de plus près ces altérations sanguines, en les comparant aux réactions observées dans les autres maladies nerveuses et dans les toxi-infections, nous sommes arrivé à nous convaincre qu'elles avaient une toute autre signification, et ne pouvaient être considérées comme le signe d'une infection microbienne de l'organisme. C'est alors que nous est venue l'idée d'étudier plus complètement les faits et les documents épars dans la littérature et relatifs à l'étiologie de la sclérose en plaques. Nous avons discuté les différentes hypothèses émises pour expliquer la pathogénie de cette maladie : il nous a semblé que si aucune d'elles n'a reçu encore de preuve absolue, il en est une cependant qui paraît renfermer une plus grande part de vérité. C'est celle qui attribue la sclérose

multiple à la dégénérescence d'un axe cérébro-spinal frappé de débilité congénitale, ou affaibli par des efforts répétés.

Nous voudrions exposer dans ce travail le résultat de nos recherches. Dans une première partie nous résumons les faits cliniques qui marquent l'étiologie de l'affection et nous discutons la valeur qu'il convient de leur attribuer. Nous exposons ensuite en détail les théories pathogéniques invoquées et nous montrons pourquoi nous croyons l'une d'elles plus proche de la vérité.

L'idée de cette étude nous est venue pendant notre internat à la Salpêtrière: nous l'avons poursuivie par nos seules forces et c'est là sans doute la raison de toute son imperfection; nous tenons seulement à dire ici que si elle peut contenir quelque chose de bon tout l'honneur en est dû à l'enseignement éclairé de nos maîtres dans la neurologie, M. le professeur Gilbert Ballet dont nous avons été l'externe et M. le professeur Raymond, qui a bien voulu nous prendre comme interne dans son service et nous a toujours témoigné la plus bienveillante sympathie.

## HISTORIQUE

Cruveilhier figure dans son *Atlas d'anatomie pathologique* deux exemples d'une « dégénération scléreuse de la moelle » qui n'est autre que la sclérose en plaques ; et à leur propos il pose déjà la question de l'origine infectieuse. « A quel travail, dit-il, succède la dégénération de la moelle ? Ce n'est pas à un foyer apoplectique, il n'y a rien dans ce tissu gris qui ressemble à une cicatrice. Serait-ce un des nombreux effets, une suite éloignée d'un travail phlegmasique ? » Mais cette indication restera pendant longtemps lettre morte. Charcot et Vulpian précisent l'aspect clinique et l'anatomie pathologique de l'affection, mais ils laissent dans l'ombre la question de son étiologie. Le travail de Bourneville et Guérard en 1869, qui est une sorte de revue générale, ne donne à ce sujet que quelques indications assez vagues sur l'âge des malades et sur l'influence possible de la grossesse. Il faut attendre jusqu'en 1883 pour trouver une étude vraiment importante sur l'étiologie. A cette époque, avec les deux mémoires de Pierre Marie la théorie de l'origine infectieuse est pour la première fois nettement exprimée. D'abord rapidement esquissée en 1883 dans une étude sur la sclérose en plaques chez les enfants, elle est exposée en détail dans un mémoire qui lui est spécia-

lement consacré en 1884. Après avoir rappelé que quelques années auparavant Kahler et Pick avaient signalé les rapports qui existent entre la sclérose multiple et les maladies infectieuses, Pierre Marie réunit une série d'observations où les troubles nerveux ont apparu après une fièvre typhoïde ou quelque autre infection aiguë. De l'ensemble de ces faits, dit-il, « se dégage une notion : La subordination de la sclérose en plaques aux maladies infectieuses. Admettant comme démontrée l'origine vasculaire de l'affection, il la fait dépendre d'un processus d'artérite consécutive à une embolie microbienne.

Les infections aiguës favorisent l'introduction dans le sang des microbes pathogènes vulgaires et c'est à la localisation de ceux-ci sur la moelle que sont dues les plaques scléreuses : les maladies spécifiques, comme la fièvre typhoïde ou la pneumonie agissent en permettant une infection combinée bien plutôt que par leurs micro-organismes spéciaux. Ainsi s'expliquent d'une manière très satisfaisante les cas où les accidents médullaires apparaissent au cours ou pendant la convalescence des maladies aiguës. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Ce n'est bien souvent que quelques mois ou même quelques années après la guérison de la maladie causale qu'on voit évoluer les symptômes de la sclérose en plaques. Pour interpréter ces faits, Pierre Marie admet que le processus infectieux ne s'éteint pas définitivement après la guérison apparente des accidents aigus. Il existe dans la fièvre typhoïde et vraisemblablement dans les autres maladies infectieuses « une période d'accidents secondaires ou tertiaires analogue à celle de la syphilis ». A cette époque peuvent encore se produire des

artérites susceptibles d'engendrer la sclérose en plaques et présentant même une plus grande gravité que celles de la période aiguë. Celles-ci en effet donnent lieu à des symptômes « dus bien plus à des troubles circulatoires qu'à des lésions permanentes et qui souvent ne tardent pas à disparaître ». A la période secondaire ou tertiaire au contraire « la guérison paraît être plus rare, la marche des accidents est progressive ».

Dans une note ajoutée à la fin de son mémoire, P. Marie laissait entrevoir la possibilité d'une origine toxique encore problématique. Elle ne devait pas tarder à être invoquée. Leyden signale l'influence des intoxications mais c'est surtout Oppenheim qui, en 1896, cherche à la mettre en lumière. Il a eu l'occasion d'observer dans sa clientèle hospitalière un certain nombre de cas de sclérose en plaques survenus chez des ouvriers peintres, chaudronniers, zingueurs, etc, soumis à des intoxications professionnelles, et il n'hésite pas à établir un rapport entre ces intoxications et les accidents nerveux. Il signale surtout l'action nocive du plomb, du vert-de-gris, du cuivre et de l'oxyde de carbone.

Ainsi s'est constituée la théorie de l'origine exogène. La sclérose en plaques est le résultat de la localisation cérébro-spinale de principes nocifs venus du dehors, qu'il s'agisse d'une invasion microbienne ou d'une intoxication.

Mais à cette conception Strumpell oppose la « théorie endogène » de la maladie.

Son expérience personnelle n'est pas favorable à l'origine infectieuse ou toxique. Sur une trentaine de cas qu'il avait observés avant de connaître les idées de Pierre Marie,

très peu étaient en rapport avec les maladies infectieuses. Sur les 27 qu'il a examinés spécialement depuis, pas un seul ne pouvait leur être imputé. Le plus souvent donc, d'après Strumpell, on ne trouve à l'origine de la sclérose en plaques ni infection ni intoxication, et cela, non pas parce que nos procédés d'investigation sont insuffisants, mais parce qu'en réalité ces causes n'existent pas. Les plaques scléreuses ne sont pas sous la dépendance d'une artérite. On comprendrait mal quel processus pourrait se localiser primitivement et uniquement sur les petits vaisseaux du système nerveux, alors que les autres organes ne sont pas atteints. Et d'ailleurs on observe dans l'artério-sclérose et dans l'athérome des lésions médullaires d'origine vasculaire qui ne ressemblent en rien à la sclérose en plaques. Celle-ci est une affection d'une tout autre nature. Elle résulte d'une constitution spéciale des centres nerveux que le malade apporte en naissant. Elle doit être rapprochée des malformations congénitales, et de fait Strumpell l'a vue deux fois coïncider avec l'hydromyélie. La névroglie présente chez ces malades une tendance marquée à la prolifération et c'est en vertu de cette disposition originelle que, au début de l'âge adulte ou même dans l'enfance, le plus souvent sans causes, parfois à l'occasion d'un traumatisme ou d'une maladie intercurrente, la sclérose fait son apparition. Les cellules névrogliques se multiplient étouffant peu à peu les tubes nerveux dont le cylindraxé plus résistant reste longtemps intact. Nous sommes en présence d'une néoplasie évoluant sous forme de foyers disséminés, analogue de tous points aux fibromes et aux lipomes multiples.

Avec Pierre Marie et Strümpell se sont constituées les

deux principales théories sur la nature de la sclérose en plaques. Les neurologistes qui se sont depuis occupés de la question ont repris leurs idées en les modifiant plus ou moins. Hoffmann cependant, dans son rapport au Congrès de Bade, voit des objections capitales aux deux conceptions et préfère reconnaître son ignorance. Fürstner partisan comme Strümpell de l'origine congénitale, pense qu'il s'agit non pas d'une prolifération primitive de la névroglie, mais d'une dégénérescence des tubes à myéline avec réaction secondaire du tissu interstitiel. Le fait capital pour lui c'est la faiblesse congénitale « l'invalidité précoce » suivant son expression de tout le système nerveux. Edouard Müller estime que chacune des deux théories renferme une part de vérité et que la sclérose en plaques comprend deux formes très distinctes : l'une la forme « post-encéphalomyélitique » est d'origine infectieuse ; l'autre est une gliose multiple congénitale, répondant de tous points aux conceptions de Strümpell. Bornstein va plus loin encore et distingue trois types de sclérose multiple : le premier consécutif à une infection est anatomiquement caractérisé par l'importance des altérations vasculaires, le second est dû à la prolifération primitive de la névroglie, le troisième enfin, où le fait initial est l'adultération de la gaine de myéline, est vraisemblablement d'origine toxique.

Ainsi, on le voit, toutes les causes susceptibles d'amener des lésions médullaires : l'hérédité, les prédispositions congénitales, les intoxications, les infections surtout ont été invoquées d'une façon plus ou moins exclusive par les auteurs pour expliquer la genèse des plaques scléreuses. Nous exposerons tout d'abord les faits cliniques qui ont pu donner naissance à ces différentes interprétations.

# Première Partie

## CHAPITRE PREMIER

### Le terrain

Pour les partisans de l'origine endogène de la sclérose en plaques, le terrain joue le rôle capital dans le développement de la maladie. C'est à une prédisposition spéciale apportée par les malades en naissant, à une sorte de malformation congénitale de la névroglie ou des éléments nerveux qu'ils attribuent presque exclusivement l'éclosion des accidents morbides.

L'hérédité directe a été observée : le cas rapporté par Eichhorst est typique à cet égard. Après avoir accouché d'un enfant qui meurt en bas âge une femme bien portante jusque là est prise de troubles nerveux qui ne tardent pas à réaliser le tableau de la sclérose en plaques. Deux nouvelles grossesses, survenues à intervalle très court, aggravent l'évolution de la maladie qui quatre ans après aboutit à la mort. Des deux enfants de la malade l'un a été perdu de vue ; mais le second présentait dès le plus jeune âge un tremblement intentionnel léger, et huit ans plus tard se développaient chez lui tous les symptômes d'une

sclérose multiple rapidement mortelle. L'examen histologique montra des lésions absolument identiques à celles de la mère. Mais ce fait reste isolé dans la science. On trouve bien noté dans un certain nombre d'observations, assez rares du reste, que les ascendants des malades ont présenté des accidents nerveux rappelant plus ou moins la sclérose en plaques, mais les renseignements cliniques sont le plus souvent insuffisants et la vérification anatomique manque toujours. La transmission directe de la maladie des parents à l'enfant semble donc tout à fait exceptionnelle.

L'hérédité indirecte a-t-elle une plus grande importance ? Les tares paternelles, les diathèses congénitales jouent-elles un rôle dans le développement des plaques scléreuses ? Pour Rose le fait est indiscutable et le neuro-arthritisme compterait la sclérose multiple au nombre de ses manifestations. Nous avons parcouru les différentes statistiques publiées à cet égard. Celle de Irma Klausner est la plus explicite. Elle reconnaît l'influence de l'hérédité dans 24 0/0 des cas. En consultant une soixantaine d'observation recueillies dans ces quinze dernières années à la Clinique de la Salpêtrière et que nous avons pu étudier dans le service de M. le professeur Raymond, nous arrivons à des chiffres sensiblement analogues. Dans un quart seulement des cas les parents des malades ont été atteints de maladies susceptibles de retentir sur leur descendance : le plus souvent au contraire il est expressément noté qu'ils sont d'une santé parfaite, ou qu'ils ont succombé à un accident ou à une infection aiguë sans avoir jamais présenté de tares organiques. Lorsque les malades ont une hérédité

chargée, on rencontre dans leurs antécédents les affections les plus diverses. Les maladies nerveuses ont été notées sous toutes leurs formes et à tous les degrés : tantôt ce sont des affections organiques du système cérébro-spinal, des paralysies, des attaques de mal comitial ; tantôt au contraire ce sont des troubles psychiques allant depuis la simple émotivité jusqu'aux vésanies proprement dites, aux psychoses systématisées, à la démence. Le suicide est quelquefois invoqué comme unique preuve de dégénérescence mentale. L'arthritisme proprement dit est parfois en cause ; les ascendants des malades ont été sujets aux migraines, à l'eczéma, aux différentes manifestations de la diathèse : ils ont souffert d'attaques de goutte ou de rhumatisme chronique. Mais presque aussi fréquemment que ces manifestations neuro-arthritiques sont incriminées la tuberculose, la syphilis, les intoxications chroniques. Parmi celles-ci l'alcoolisme occupe la première ligne : mais il ne faut pas négliger les intoxications professionnelles et Oppenheim tient pour particulièrement prédisposés les enfants des saturnins.

Parmi ces causes si diverses, aucune ne prend une place réellement prépondérante. Il semble que toutes interviennent dans la genèse des plaques scléreuses, moins par une action spécifique qu'en provoquant la diminution de la résistance organique, la déchéance physiologique des descendants.

La question de la forme familiale de la sclérose multiple se rattache étroitement à celle de l'hérédité. La fréquence relative de la maladie, le petit nombre des observations dans lesquelles plusieurs membres de la même

famille ont été atteints, montrent de suite qu'il ne s'agit pas là d'une forme habituelle de l'affection. Et cependant si l'on admettait que la sclérose en plaques résulte uniquement d'une constitution spéciale du système nerveux transmise par les ascendants, ne devrait-on pas s'attendre à la voir frapper en même temps les divers membres d'une même famille tous également prédisposés par la communauté de leurs antécédents héréditaires ? S'il existe dans la littérature un certain nombre de cas de sclérose en plaques familiale, ou du moins d'affections familiales ayant présenté l'aspect clinique de la sclérose en plaques, il est une cause d'erreur contre laquelle Cestan et Guillain nous ont mis en garde, et qui doit faire tenir pour suspects tous les faits où manque la vérification anatomique. Ces auteurs ont bien montré, en effet, que certaines maladies, évoluant dans une même famille sous le masque de la sclérose multiple, se révélaient à l'autopsie comme des scléroses combinées de la moelle ou des scléroses cérébrales diffuses. Parmi les faits analogues publiés par Brissaud, par Baumin, par Reynolds, celui de Brissaud est particulièrement démonstratif. Un homme meurt d'une sclérose en plaques cliniquement indiscutable. Son frère atteint d'une affection identique vient quelques années plus tard se faire traiter à son tour. A cette occasion on pratique l'examen de la moelle du premier malade et l'on est tout étonné de trouver au lieu de plaques scléreuses disséminées une sclérose systématique des faisceaux de Goll. On voit combien il faut être réservé dans l'interprétation des faits cliniques. La sclérose en plaques vraie n'évolue sans doute que très exceptionnellement sous la forme d'une affection familiale.

Voyons maintenant ce que nous apprennent les antécédents personnels des malades.

L'âge auquel apparaissent les accidents est des plus variables, cependant l'immense majorité des cas se montre dans la première partie de l'âge adulte entre vingt et quarante ans. C'est là un fait universellement admis, et qui ne souffre aucune discussion. Passé quarante-cinq ans, l'affection devient de plus en plus rare. Chez les vieillards la sclérose en plaques vraie est tout à fait exceptionnelle ; il existe d'ailleurs chez eux des lésions médullaires diffuses consécutives à l'athérome et à l'artério-sclérose, qui peuvent dans quelques cas la simuler plus ou moins exactement. Crocq en rapporte au point de vue clinique un bel exemple chez une femme de quatre-vingt-un ans.

Au point de vue anatomo-pathologique certaines altérations séniles de la moelle, que Sander désigne sous le nom de sclérose marginale, pourraient d'après cet auteur former des taches scléreuses, qui, arrivées à leur complet développement, ressembleraient beaucoup à des plaques de sclérose ; leur forme seule et leur étendue permettraient le diagnostic. Lhermitte dans sa thèse s'élève contre cette opinion ; la localisation de ces lésions, la disparition des cylindraxes, la conservation au milieu du tissu dégénéré de quelques fibres myéliniques viennent toujours d'après lui faciliter la différenciation.

La sclérose en plaques infantile a donné lieu à de plus importantes discussions. Dans un mémoire publié en 1883 Pierre Marie s'efforçait d'établir son existence, il rapportait une série d'observations, empruntées pour la plupart à

la littérature anglaise. Mais là encore les difficultés du diagnostic différentiel sont considérables.

La sclérose cérébrale infantile peut donner lieu à un syndrome clinique rappelant de très près celui de la sclérose multiple et ce n'est bien souvent que l'autopsie qui permet de se prononcer définitivement. En 1894, Pierre Marie, à propos d'une communication de Rendu à la Société médicale des Hôpitaux, rectifie les conclusions de son premier mémoire et considère la sclérose en plaques de l'enfance comme « chose tout à fait exceptionnelle sinon inconnue ». Il ne semble pas cependant que l'on doive en rejeter l'existence d'une manière absolue. Le professeur Raymond en a publié un certain nombre de cas. En 1898 il inspire la thèse de Rosa Landis ; en 1899 il consacre une clinique à la sclérose en plaques infantile. Il s'agit d'un petit malade de six ans chez lequel on voit se développer à la suite d'une scarlatine des accidents nerveux que malgré l'absence d'autopsie il considère comme une sclérose multiple non douteuse. Il se rallie d'ailleurs à la théorie de Fürstner. Pour cet auteur l'évolution de la sclérose est extrêmement lente et les altérations anatomiques datent déjà de nombreuses années lorsque les premiers symptômes apparaissent. Un grand nombre de faits où la maladie semble se développer dans les premières années de l'âge adulte, résultent donc d'un processus déjà ancien et dont le début remonte à l'enfance. Dans ces dernières années, de nouveaux cas ont été publiés. Lebreton en rapporte quatre dans sa thèse ; d'autres sont dus à Bourneville, Minciotti, Raymond et Guillain, Armand Delille, Raymond et Beaudoin, etc. La plupart ne peuvent entraîner une con-

viction absolue car les constatations anatomiques font défaut. Il semble bien cependant qu'un certain nombre d'entre eux, où le syndrome clinique s'est montré dans toute sa pureté, et dégagé des troubles intellectuels que l'on rencontre le plus souvent dans la sclérose cérébrale infantile, doive être considéré comme ressortissant à la sclérose en plaques. Presque tous appartiennent à la seconde enfance et sont consécutifs à des maladies infectieuses. C'est après une scarlatine, une rougeole, une coqueluche que se sont montrés les accidents nerveux : l'influence des infections est ici beaucoup plus marquée qu'elle ne l'est, comme nous le verrons, chez l'adulte. Au reste, la sclérose multiple demeure une affection rare au-dessous de quinze ans. De quinze à vingt ans elle devient plus fréquente, et la forme juvénile, suivant l'expression de Dupré et Garnier, est moins exceptionnelle que la forme infantile.

En résumé, c'est dans l'âge moyen de la vie que l'affection débute le plus souvent. Les deux sexes y sont à peu près également exposés. Charcot avait cru tout d'abord que les femmes étaient plus fréquemment atteintes. Les statistiques ultérieures ont montré au contraire une légère prédominance du sexe masculin ; la différence est d'ailleurs trop peu importante pour avoir grande signification. Les malades sont surtout des ouvriers, mais leur profession n'agit vraisemblablement que parce qu'elle expose au surmenage, aux accidents, aux infections, aux intoxications chroniques, et nous étudierons plus tard son rôle à propos de ces différents facteurs.

Il nous reste à rechercher pour terminer l'étude du terrain si, en dehors des influences accidentelles susceptibles

de venir modifier l'organisme des malades, il n'existe pas dans leur état général et plus particulièrement du côté de leur système nerveux des particularités qui les prédisposent à l'éclosion de la sclérose en plaques. Certains d'entre eux sont manifestement des arthritiques ; ils ont eu pendant leur enfance des migraines répétées, des éruptions diverses ; ils souffrent de douleurs rhumatismales, parfois même de rhumatisme chronique. La coïncidence n'est pas assez fréquente pour avoir une grosse valeur. Plus intéressants sont les faits où les malades semblent présenter dès leur naissance un système nerveux plus ou moins anormal. On peut les diviser en deux grandes classes : dans l'une ce sont les fonctions motrices qui ont été légèrement troublées, dans l'autre ce sont des modifications psychiques plus ou moins importantes qui ont attiré l'attention.

On trouve noté dans un certain nombre d'observations que dès leur enfance les malades avaient un peu de raideur des jambes, une légère incertitude de la marche, un tremblement peu accentué des membres supérieurs. Nous avons pu observer deux cas particulièrement intéressants à cet égard. Dans l'un d'eux il s'agissait d'un homme de trente-cinq ans qui offrait le tableau clinique complet d'une sclérose en plaques sans étiologie connue ; il n'y avait rien à relever ni dans ses antécédents héréditaires ni dans ses antécédents personnels sauf ce fait que dès son enfance il avait remarqué qu'il était moins souple que ses camarades et que sa démarche devenait incertaine lorsqu'il voulait presser le pas. Doué d'une musculature très développée il avait toujours excellé aux exercices de force, mais n'avait

jamais pu se livrer à la course ni à aucun jeu demandant de l'adresse ou de la vitesse, à cause d'un certain degré de raideur musculaire généralisée. Cette raideur s'était peu à peu accentuée vers l'âge de vingt-cinq ans et le tableau clinique de la sclérose en plaques s'était dessiné. Le second cas est plus typique encore parce que l'examen anatomique est venu confirmer le diagnostic clinique.

Une jeune femme de vingt ans atteinte depuis cinq ans de sclérose en plaques entraît au mois de mai 1907 à la clinique de la Salpêtrière. Ses parents étaient d'une santé robuste, elle-même n'avait jamais eu d'autre maladie. Cependant elle rapportait que dès son enfance elle avait présenté des accidents très spéciaux du côté du genou droit. Lorsqu'elle avait été quelque temps immobile, le matin surtout lorsqu'elle se réveillait, le genou était raide, le plus souvent fléchi et il lui était impossible de l'étendre. Son père lui faisait exécuter de force quelques mouvements et une fois son articulation ainsi « dérouillée » elle pouvait marcher sans éprouver aucune difficulté. Il n'y avait d'ailleurs lorsque nous avons pu l'examiner aucune modification anatomique au niveau du genou droit ; et, au dire de la malade, il en avait toujours été ainsi. Peu de temps après son entrée à l'hôpital cette jeune femme succomba à une fièvre typhoïde, et l'examen de la moelle montra que l'on avait eu affaire à une sclérose en plaques typique.

Les faits de ce genre sont assez rares, mais ils présentent un intérêt capital, et nous aurons à discuter leur interprétation lorsque nous étudierons la pathogénie de la maladie.

L'importance des accidents psychiques est croyons-nous

beaucoup plus discutable. L'état mental des malades est souvent un peu anormal, et cela soit dès leur plus jeune âge, soit seulement dans les premières phases de la maladie. Tantôt ils s'agit simplement de bizarreries de caractère ou de cette mentalité spéciale qui caractérise l'hystérie : tantôt, au contraire, il s'agit de véritables psychoses.

Charcot insistait déjà sur les rapports qui unissent la sclérose en plaques et l'hystérie. Certains malades offrent, en dehors de toute modification organique du système nerveux, un tremblement intentionnel, une parole scandée, une démarche spasmodique simulant plus ou moins exactement la sclérose multiple : ce sont là des cas d'hystérie pure dont nous n'avons pas à nous occuper ici. Mais dans d'autres cas, on voit se greffer sur une sclérose multiple indiscutable des accidents nettement hystériques. Cette association hystéro-organique, fréquente, est plus intéressante pour nous, parce qu'on peut se demander si elle n'est pas une preuve que l'affection organique frappe de préférence des sujets dont le système nerveux est déjà plus ou moins anormal.

La même question se pose à propos des troubles mentaux plus graves. Des études intéressantes sur cette question ont été publiées dans ces dernières années par Lannois et par Geay en France, par Seiffer et par Raecke en Allemagne. L'affaiblissement intellectuel, un certain degré d'euphorie, d'indifférence sont fréquemment signalés, les troubles psychiques importants sont beaucoup plus rares. Pour la plupart des auteurs ces accidents sont liés à des lésions anatomiques très nettes. Wernicke les considère comme appartenant à une phase avancée de la maladie

où les plaques de sclérose ont profondément atteint le cerveau ; dans les cas où le début des accidents a eu lieu dans l'enfance, il pense qu'on peut également incriminer l'arrêt du développement cérébral.

Bechterew pense que les accidents psychiques traduisent l'extension des plaques scléreuses à l'encéphale ; tandis que Philippe et Jonès décrivent des altérations spéciales de l'écorce fréquentes dans la sclérose multiple et auxquelles on doit probablement attribuer les troubles mentaux. Pour tous ces auteurs, on le voit, les psychoses qui peuvent se développer au cours de l'affection témoignent seulement d'une localisation spéciale des lésions. Mais cette interprétation n'est pas la seule que l'on puisse proposer. Il peut y avoir des altérations cérébrales très étendues sans aucun trouble psychique. Siemerling entre autres a signalé des faits de cette nature, et Lannois pense qu'il faut peut être chercher l'explication des accidents constatés ailleurs que dans les lésions anatomiques du cerveau. Il fait remarquer que son malade était albuminurique et que l'autopsie a montré des lésions indiscutables de néphrite ; c'est à une insuffisance rénale que devraient être rapportés les troubles mentaux : l'intoxication d'origine urémique déterminant chez un sujet à système nerveux prédisposé, des manifestations psychiques.

Deux théories sont donc en présence : l'une admet que les psychoses constatées au cours de la sclérose en plaques sont uniquement attribuables à l'évolution de la maladie et à sa localisation, l'autre réserve une plus grande part à l'influence du terrain sur lequel elle se développe, une intoxication accidentelle déterminant chez des sujets à sys-

tème nerveux prédisposés l'apparition d'accidents psychiques.

Si l'on admet cette dernière théorie, on voit de suite que la fréquence des troubles mentaux au cours de la sclérose en plaques vient apporter un argument à ceux qui considèrent comme cause première de la maladie une prédisposition congénitale de l'axe cérébro-spinal. Ces troubles s'observent d'après Edouard Muller dans 25 0/0 des cas. Mais à l'heure actuelle les relations qui unissent les psychoses aux altérations matérielles du système nerveux sont encore trop mal connues pour qu'on puisse prendre nettement parti dans le débat que nous avons exposé. Peut-être chacune des deux conceptions répond-elle à des faits d'ordre différent? mais nous ne sommes pas en mesure d'en faire le départ ; et nous ne croyons pas qu'on ait le droit de voir dans ces troubles psychiques une preuve en faveur de la théorie endogène de la sclérose en plaques.

En résumé l'étude du terrain sur lequel se développe la maladie ne nous a révélé que deux faits précis : elle nous a montré que c'était chez les adultes entre vingt et quarante ans que les accidents débutaient le plus souvent et que, d'autre part, dans un nombre assez restreint de cas, il pouvait exister dès l'enfance des troubles fonctionnels du côté de l'appareil moteur. Nous aurons à discuter ultérieurement les relations qui les unissent à la sclérose en plaques.

## CHAPITRE III

### Les causes occasionnelles

La sclérose en plaques débute parfois sans cause apparente par un affaiblissement progressif des membres inférieurs ou par des troubles oculaires, mais le plus souvent les malades attribuent les accidents à une cause occasionnelle. Le traumatisme, les émotions, le surmenage, les infections et les intoxications sont surtout fréquemment incriminés.

C'est en Allemagne qu'ont été publiés les plus importants travaux sur la sclérose multiple d'origine traumatique. Dès 1871 Leube en rapportait un cas, et en 1895 Jutzler lui consacrait sa thèse. De fait il est assez fréquemment noté dans les observations que les premiers accidents se sont montrés immédiatement après un traumatisme. Un de nos malades, employé de chemin de fer, tombe d'un train en manœuvre, depuis ce jour il se sent les jambes faibles, son équilibre est troublé et un an et demi après se développe une sclérose en plaques typique. Un autre tombe d'une échelle, le soir même il est pris d'accidents délirants avec hémiplegie droite ; l'évolution ultérieure montra qu'il s'agissait encore de sclérose multiple. C'est d'ailleurs cette variété de traumatisme dans laquelle il se

produit un ébranlement général de tout le corps, qui serait la plus dangereuse d'après Leyden ; les chutes sur le dos, sur les reins ou sur la tête seraient parmi les causes importantes de l'affection qui nous occupe. Mais le traumatisme peut être beaucoup plus localisé : il s'agissait dans le fait de Leube d'un choc sur la région trochantérienne. Dans ces cas on voit souvent les premiers accidents survenir au niveau de la région frappée. Des faits analogues ont été publiés par Lotsch, par Mendel, etc.

Faut-il considérer le traumatisme comme une cause véritablement efficiente de la sclérose en plaques ? Jutzler n'hésite pas à l'admettre. Le mécanisme par lequel il retentit sur les centres nerveux serait d'ailleurs variable : tantôt il s'agirait de simples troubles circulatoires susceptibles d'entraîner des altérations des petits vaisseaux de la névroglie et secondairement la formation de plaques scléreuses ; tantôt il se produirait dans tout l'axe cérébro-spinal des hémorragies miliaires analogues à celles que l'on observe dans la contusion cérébrale par exemple. Ce sont là des hypothèses dénuées de tout fondement, aucun examen anatomique ne pouvant permettre de les vérifier. De plus elles expliquent mal comment, lorsque la maladie progresse on peut voir apparaître des symptômes témoignant d'altérations du système nerveux en des régions qui n'étaient pas atteintes au début. Enfin certains faits doivent nous rendre sceptiques vis-à-vis de l'action véritablement causale du traumatisme. Un des plus typiques à cet égard est celui qu'a rapporté récemment Sternberg. Un homme de vingt-huit ans qui avait toujours été, disait-il, d'une santé parfaite, tombe brusquement malade

à la suite d'un accident, trois jours après on constate en l'examinant tous les symptômes d'une sclérose en plaques à sa période d'état, et parmi ceux-ci une atrophie bilatérale du nerf optique. Il est inadmissible qu'une altération organique aussi importante se soit constituée en trois jours, et l'on est obligé d'admettre que le traumatisme est seulement venu révéler une sclérose en plaques préexistante. Sans doute il en est ainsi dans bon nombre de cas d'origine traumatique.

Les émotions, le traumatisme moral, paraissent également jouer un rôle dans quelque cas. Pour Focke la peur aurait une grande importance et devrait entrer en ligne de compte même dans les cas où elle accompagne un traumatisme physique. C'est surtout chez les femmes et chez les femmes nerveuses, ayant souvent présenté des crises d'hystérie qu'on voit les accidents débiter à la suite d'une peur. L'association hystéro-organique étant possible et même relativement fréquente, on peut se demander à quel facteur il faut attribuer la genèse des accidents observés. Nous ne croyons pas cependant qu'on puisse dénier aux émotions une action révélatrice analogue à celle du traumatisme. Les réactions vaso-motrices si fréquentes dans ces cas rendent compte du mécanisme par lequel ils peuvent faire apparaître des troubles fonctionnels qui faisaient encore défaut malgré des altérations organiques plus ou moins profondes de la substance nerveuse.

C'est vraisemblablement par un mécanisme analogue qu'agit le refroidissement. On le trouve déjà incriminé dans une des observations du mémoire de Vulpian ; d'autres cas ont été rapportés depuis. Comme pour le traumatisme,

on observe parfois la localisation des premiers troubles dans les régions qui ont été particulièrement atteintes. Un fait de Klausner est très significatif à cet égard. Une jeune femme conduisant par un hiver rigoureux une voiture découverte, néglige de ganter sa main droite qui est ainsi plus spécialement exposée au froid : elle est bientôt atteinte de sclérose en plaques et c'est au niveau de la main droite que se font sentir les premiers accidents.

On sait combien le refroidissement facilite l'envahissement de l'organisme par les microbes, et l'on pourrait se demander si son action ne doit pas être mise sur le compte d'une infection. La rapidité avec laquelle les accidents apparaissent, l'absence habituelle de tout symptôme fébrile, la localisation possible au niveau du membre refroidi sont autant de raisons qui plaident plutôt en faveur d'une action vaso-motrice venant non pas créer des lésions médullaires, mais révéler des altérations anatomiques préexistantes.

Nous pensons donc que ces trois facteurs : traumatisme, émotion, refroidissement agissent par un mécanisme analogue et sont des causes plus apparentes que réellement efficientes.

Beaucoup plus importante est l'action du surmenage physique ou intellectuel. Hoffmann fait remarquer que les malades sont surtout des ouvriers qui se livrent à un travail pénible. De nombreuses observations attribuent la maladie à des fatigues ou à des soucis. Toutes les causes de surmenage ont d'ailleurs été invoquées, tantôt ce sont des préoccupations morales, un travail de bureau extrêmement absorbant comme chez un employé dont nous rap-

portons l'histoire, tantôt c'est un travail physique exagéré, tantôt enfin ce sont des excès de plaisir ou des excès vénériens. Là encore la nature du surmenage semble souvent en rapport avec les symptômes de début. Notre employé de bureau présenta comme premier accident de la diplopie, et les troubles oculaires sont restés longtemps au premier plan du tableau clinique. Un autre malade, a fait sans être entraîné de longues courses en bicyclette c'est la raideur des jambes qui s'est montrée chez lui la première. Un potier dont Klausner rapporte l'observation est pris de sclérose en plaques à la suite de fatigues, et c'est la jambe droite avec laquelle il actionnait plus particulièrement son tour qui fut la première et la plus atteinte.

Il semble donc que dans un certain nombre de cas le surmenage ait une influence non seulement sur le développement mais aussi sur la localisation des lésions.

Nous en arrivons maintenant à l'une des causes dont l'importance a été le plus diversement appréciée ; nous voulons parler de l'infection.

C'est en 1884 que Pierre Marie publia son étude sur les rapports qui unissent la sclérose en plaques aux maladies infectieuses aiguës. Dans ce mémoire, il réunit tous les cas antérieurement connus, où l'infection apparaît comme la cause initiale des accidents nerveux. Les maladies signalées sont déjà des plus variées ; la fièvre typhoïde est le plus souvent incriminée, mais à côté d'elle on trouve la pneumonie, la variole, la diphtérie, l'érysipèle, la dysenterie. L'attention une fois attirée sur les faits de ce genre, le nombre des cas publiés n'a pas tardé à devenir réellement significatif.

Presque toutes les maladies infectieuses ont été observées au début de la sclérose multiple mais avec une fréquence très inégale. La diphtérie paraît assez rarement en cause ; un cas d'Henschen est cependant indiscutable. Le choléra signalé par Joffroy, Hirschfelder, Boinet, la dysenterie incriminée par Lenhartz et par Schwartz sont déjà plus fréquents.

La malaria, dont Kahler et Pick ont montré l'influence, existait dans les cas de Spiller, de Bregmann, mais c'est surtout en Italie qu'on a pu étudier ses rapports avec la sclérose en plaques et récemment Nespor revient sur la question et s'efforce d'établir l'existence d'une sclérose multiple d'origine paludéenne dont la quinine pourrait enrayer l'évolution.

Plus fréquemment on trouve à l'origine des accidents nerveux le rhumatisme articulaire aigu surtout lorsqu'il a évolué avec hyperthermie comme dans le cas d'Allen et Russel, l'érysipèle signalé par Jolly et par Hoffmann, la variole par Charcot, Bourneville, Westphal et surtout la pneumonie pour laquelle la liste des faits publiés est déjà assez longue avec ceux de Friedreich, Westphal, Jaccoud, Richard, Bordoni, Phue, etc. La grippe pouvait être incriminée dans les observations de Massalongo et Silvestri, de Rendu, de Claude, etc., mais aucune de ces causes n'égale en fréquence la fièvre typhoïde. Pierre Marie réunissait déjà dans son mémoire onze cas d'accidents nerveux à type de sclérose en plaques développés au cours ou pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde. Des faits analogues ont été publiés depuis et l'infection éberthienne est

une de celles qui précèdent le plus fréquemment la formation des plaques scléreuses.

Les maladies infantiles et surtout les fièvres éruptives se rencontrent également à l'origine de la sclérose en plaques. La coqueluche est notée par Minciotti, par Sparks, la rougeole par Armand Delille, la varicelle par Raymond et Beaudouin, mais la scarlatine est de toutes les fièvres éruptives celle qui semble le plus fréquemment en cause, les cas de Pollard, de Chabad, de Stieglitz, de Cheadle, de Raymond sont nettement significatifs à cet égard.

Cette longue énumération de faits, pourtant très incomplète, suffit à montrer que la sclérose en plaques peut être en rapports avec presque toutes les infections. Mais les relations qui unissent les deux maladies peuvent se présenter en clinique sous des formes différentes qu'il importe de préciser.

Dans un premier ordre de faits les symptômes nerveux apparaissent au cours de l'infection causale. Celle-ci a parfois dès le début évolué avec des phénomènes qui font soupçonner l'atteinte du système nerveux. Dans la fièvre typhoïde par exemple on a noté une prostration extrêmement accusées une perte de connaissance prolongée. Mais il n'en est pas toujours ainsi et bien souvent rien de spécial n'avait attiré l'attention de ce côté lorsqu'on voit se dessiner au milieu du tableau classique de la maladie un signe insolite qui appartient à la symptomatologie de la sclérose en plaques. Dans un cas de Bouveret, c'est un tremblement intentionnel très marqué qui apparaît au neuvième jour d'une fièvre typhoïde relativement légère et qui disparaît au bout de deux mois. Dans un cas de Clément c'est

seulement au dix-huitième jour que se montre un tremblement analogue accompagné de troubles de la parole et d'épilepsie spinale : ces phénomènes persistent jusqu'au trentième jour puis disparaissent progressivement et définitivement deux mois après. Parfois enfin rien d'anormal n'a marqué la période aiguë de l'affection, mais, au début de la convalescence, lorsque le malade veut se mettre sur son séant ou commence à remuer le bras on voit apparaître un tremblement intentionnel de la tête ou des membres supérieurs. Il en était ainsi dans un fait de Kahler consécutif à une dothiéntérie et dans lequel les troubles nerveux, tremblement, scansion de la parole, vertiges, persistaient encore bien qu'atténués deux ans après le début. L'évolution ultérieure des accidents est en effet variable ; souvent c'est une guérison rapide et complète s'effectuant en quelques mois. Mais tous les cas ne sont pas aussi favorables. Les accidents nerveux peuvent malgré une amélioration évidente laisser persister pendant plusieurs années ou même définitivement des symptômes plus ou moins gênants. Enfin on peut voir le tableau de la sclérose en plaques se compléter et aboutir plus ou moins rapidement à la mort. Témoin le cas d'Ebstein où un ouvrier de quarante-quatre ans voit se développer à la suite d'une dothiéntérie grave qui a duré trois mois des troubles de la parole et un tremblement intentionnel dus à une sclérose multiple qui se termine huit ans après par la mort.

Les faits que nous venons de rappeler sont d'une interprétation délicate. Dans la plupart d'entre eux la rapidité de l'évolution, la guérison en quelques mois ne permettent pas de penser au développement d'altérations

organiques profondes. Pierre Marie attribue ces accidents « bien plus à des troubles circulatoires qu'à des lésions permanentes » mais il pense qu'ils sont de même nature que ceux de la sclérose en plaques vraie dont ils ne diffèrent que par l'intensité des lésions.

Lorsque la guérison survient nous en sommes réduits aux hypothèses sur la signification exacte des troubles observés. Mais lorsque la maladie évolue vers la mort, il semble indiscutable que l'infection aiguë a provoqué l'éclosion de la sclérose multiple. Nous aurons à étudier plus tard le mécanisme de son action.

Dans un deuxième ordre de faits les symptômes de la sclérose en plaques n'apparaissent qu'un temps plus ou moins long après la guérison de la maladie infectieuse initiale. Celle-ci a le plus souvent évolué sans particularité notable. Quelquefois cependant l'atteinte du système nerveux a pu être soupçonnée ou même constatée dès ce moment. Dans un cas d'Allen et Russel, les accidents débutent deux ans après un rhumatisme articulaire aigu et au cours de ce dernier on avait constaté de l'hyperthermie dont la relation avec le rhumatisme cérébral et par suite avec l'atteinte du névraxe est bien connue. Plus significative encore est l'hémiplégie transitoire observée par Rendu au décours d'une grippe qui fut suivie au bout de quatre mois d'une sclérose en plaques. Quoiqu'il en soit, une période de santé apparente sépare l'évolution des deux maladies. Sa durée est variable : tantôt elle est de quelques mois, tantôt elle atteint plusieurs années. Dans un fait de Jolly, les troubles nerveux apparaissent six semaines après la guérison d'un érysipèle, mais cette

durée paraît exceptionnellement courte. Plus souvent c'est quatre ou cinq mois qu'il faut compter comme dans le cas déjà cité de Rendu et dans l'observation de Phue où les accidents consécutifs à une pneumonie survenue en mai ne furent nettement dessinés qu'en octobre. La période intercalaire peut atteindre un ou deux ans. L'interprétation de ces faits est plus difficile. Hoffmann dénie toute signification étiologique aux cas où l'espace qui sépare la maladie infectieuse du début de la sclérose en plaques dépasse deux ou trois mois. Ce délai paraît beaucoup trop court si l'on songe à la lenteur avec laquelle évoluent en général les lésions. Si l'on admet en effet avec Pierre Marie que l'infection vient créer de toutes pièces la sclérose en plaques sur un axe cérébro-spinal entièrement sain jusque là, on est au contraire obligé de reconnaître que les faits les plus favorables à la théorie infectieuse sont ceux où l'espace de plusieurs mois ou même de plusieurs années s'est écoulé entre les deux syndromes cliniques. Fürsner a fait remarquer en effet fort justement que « pour la sclérose en plaques plus encore que pour mainte affection chronique du système nerveux, le processus morbide subsiste déjà depuis fort longtemps au moment où la maladie parvient à la connaissance du médecin ».

D'ailleurs dans certains cas un symptôme isolé souvent peu accusé et susceptible de passer inaperçu persiste pendant toute la période de calme témoignant de l'atteinte du système nerveux. Dans la première observation du mémoire de Pierre Marie la sclérose apparaît deux ans après une fièvre typhoïde et débute par des troubles de la parole, mais si ceux-ci ne deviennent nets qu'au bout de deux ans

il est cependant noté qu'ils s'étaient montrés peu de temps après la terminaison de la dothiéntérie, assez légers pour ne pas inquiéter le malade, mais suffisants pour indiquer que des lésions nerveuses se constituaient peu à peu. Ces troubles nerveux à développement lent appartiennent réellement à la sclérose en plaques. Ils sont sujets à des rémissions, à des améliorations passagères, mais contrairement aux accidents précoces que nous signalions tout à l'heure ils ne guérissent pas et se terminent tôt ou tard par la mort. L'autopsie montre des plaques scléreuses typiques.

C'est sur l'existence de ces faits que s'appuie la théorie de l'origine infectieuse. Il est donc extrêmement important d'être fixé sur leur fréquence relative. Nous avons consulté à cet égard les différentes statistiques. Strümpell sur 27 cas n'en trouve aucun d'origine infectieuse, Hoffmann donne la proportion de 5 0/0, Berger celle de 3 0/0 seulement: mais ces deux auteurs éliminent tous les cas où les deux maladies ont été séparées par un intervalle de plus de trois à quatre mois et nous avons vu que ce délai était beaucoup trop court. La statistique la plus favorable est celle d'Allen Starr qui trouve 14 cas sur 55, soit un peu plus du quart d'origine infectieuse: les chiffres ordinairement rencontrés sont un peu moins élevés. Irma Klausner donne 19 0/0 et en étudiant spécialement à ce point de vue 65 observations que nous avons pu avoir en mains, nous trouvons 13 0/0 des cas en rapport avec les infections.

Les maladies infectieuses aiguës sont donc assez souvent notées au début de la sclérose en plaques, mais elles sont

loin d'exister dans la majorité des faits, et ne répondent en réalité qu'à un nombre de cas assez restreint.

La forme chronique de l'infection peut-elle avoir une action analogue? Son rôle semble beaucoup plus effacé. Parmi les deux plus importantes des infections chroniques, la tuberculose et la syphilis, la première n'est incriminée que dans un petit nombre d'observations éparses dans la littérature. Quant à la syphilis son action a été maintes fois discutée; niée par les uns, reconnue par les autres, elle a fait l'objet de nombreux travaux.

Pierre Marie, dans son article du *Traité de Médecine*, se prononce nettement contre une influence notable de la syphilis. Cette manière de voir est aussi celle d'Erb, de Gowers, Strümpell, Oppenheim, etc. Hoffmann considère la coexistence des deux maladies comme possible, mais nie tout rapport de cause à effet. Westphal, Wernicke, au contraire, admettent la possibilité d'un rôle étiologique. Fournier, Moncorvo insistent sur le rôle de la syphilis héréditaire.

Les observations présentées comme sclérose en plaques d'origine syphilitique doivent être classées en plusieurs catégories.

Les plus nombreux concernent des syphilitiques chez lesquels on voit évoluer un syndrome clinique analogue à celui de la sclérose multiple. A l'autopsie, on trouve des lésions scléreuses disséminées en foyers multiples sur tout l'axe cérébro-spinal, mais, comme le fait remarquer Marie, les caractères histologiques ne sont pas ceux de la sclérose en plaques vraie. Les plaques sont en effet « peu nombreuses, souvent limitées à la moelle, à contours très irréguliers

et pleins d'anfractuosités. Le microscope montre que ces plaques présentent assez souvent une destruction plus ou moins marquée non seulement des gaines de myéline, mais encore des cylindraxes... Enfin leurs limites n'ont pas la netteté, l'aspect en emporte-pièces que nous avons décrit plus haut dans la sclérose en plaques, elles se continuent ou du moins se prolongent dans le tissu ambiant et méritent jusqu'à un certain point le nom de sclérose diffuse». Aussi Pierre Marie propose-t-il le nom de « sclérose multiloculaire diffuse » pour cette forme spéciale d'altérations médullaires, nettement distincte de la sclérose en plaques et qui « pourrait être mise sur le compte de la syphilis ». Lorsque nous passons en revue à la lumière de cette distinction les cas publiés comme sclérose en plaques d'origine syphilitique, nous voyons que la plupart d'entre eux ne résistent pas à l'examen. Tantôt les renseignements anatomiques sont insuffisants, tantôt il s'agit de syphilis médullaire en foyers disséminés. Il en est ainsi dans les faits de Schuster, Bechterew, Orlovsky, Greiff, etc.

Dans un deuxième groupe doivent être rangés les cas où les lésions de la sclérose en plaques typique coïncident avec des altérations nettement syphilitiques de la moelle ou d'un autre point de l'organisme. Un fait très net est dû à Thomas et Long. Une femme contracte la syphilis à trente-six ans : à quarante ans apparaissent des accidents nerveux caractérisés par des troubles visuels et une parésie progressive de la jambe droite ; le tableau clinique se complique peu à peu sans toutefois réaliser la symptomatologie complète de la sclérose en plaques. La malade meurt d'une pleurésie huit ans après le début des accidents nerveux, et

à l'autopsie on constate l'existence de trois foyers médullaires. Les deux premiers situés au niveau des cinquième et septième racines cervicales offrent la structure typique de la sclérose en plaques. Le dernier qui occupe la région dorsale inférieure montre une destruction très accentuée des cylindraxones et des cellules avec prolifération très modérée de la névroglie, il appartient donc à la syphilis médullaire. La conclusion des auteurs est la suivante : « Les rapports de la sclérose en plaques et de la syphilis sont très discutés : si dans notre observation la coexistence des lésions semblables à celles de la syphilis spinale, les antécédents syphilitiques de la malade, l'absence de toute autre maladie infectieuse sont des arguments favorables à cette corrélation, elle ne doit cependant être admise qu'avec les plus grandes réserves. » Il faut rapprocher de ce fait celui de Rosenfeld où l'on trouve à côté d'une sclérose en plaques typique une artérite oblitérante portant sur les branches de la sylvienne et d'origine vraisemblablement syphilitique.

S'agit-il dans ces cas d'une simple coïncidence ou d'une action véritablement causale. Il est impossible de se prononcer d'une manière certaine. Guinio Catola s'efforce cependant, dans un récent mémoire, d'établir que les foyers de sclérose syphilitique peuvent posséder tous les caractères de la sclérose en plaques commune. Il apporte deux observations personnelles qui ne sont peut-être pas à l'abri de toute critique. Dans la première les renseignements manquent sur l'origine de l'infection syphilitique et sur ses rapports avec le début de la sclérose en plaques : dans la seconde la symptomatologie se résume à une

paraplégie spasmodique sans autre signe de sclérose multiple et les caractères histologiques ne sont pas absolument typiques. Aussi doit-on réserver encore à l'heure actuelle la question de savoir si la sclérose en plaques lorsqu'elle apparaît chez un syphilitique doit être considérée comme une manifestation de la spécificité. Peut-être s'agit-il d'une simple coïncidence ? N'oublions pas cependant que la syphilis est une maladie infectieuse et que comme telle elle peut vraisemblablement, au même titre que les autres, favoriser le développement de plaques scléreuses.

La sclérose multiple est-elle dans quelques cas assimilable aux maladies parasymphilitiques, au tabes, à la paralysie générale ? Certains auteurs le pensent et citent à l'appui de cette opinion des observations où la sclérose en plaques s'associe au tabes. Mais dans les observations de Cardarelli, de Sinkler, de Mills, si les phénomènes tabétiques sont évidents, les signes de sclérose multiple sont beaucoup plus discutables : ils se réduisent presque uniquement à un tremblement intentionnel qui, nous le savons, peut exister en dehors de la sclérose en plaques. Le contrôle anatomo-physiologique manque et l'interprétation donnée par les auteurs est sujette aux plus grandes réserves.

Quant à la syphilis héréditaire son action est admise à la suite de Fournier par de nombreux auteurs. Jacobsohn a vu chez un hérédo-symphilitique des plaques scléreuses médullaires coïncider avec des scléroses viscérales multiples du foie, de la rate et des reins, mais leur structure histologique est loin d'être identique à celle de la sclérose multiple. Moncorvo est revenu à plusieurs reprises sur le

rôle étiologique possible de l'hérédo-syphilis, il relate entre autres l'observation de trois enfants qui présentaient en même temps que les stigmates de la spécificité héréditaire des symptômes rappelant la sclérose en plaques. Le traitement mercuriel produisit une très notable amélioration, mais les petits malades furent perdus de vue. Carrier présente au Congrès de Genève en 1902 une observation avec examen anatomique d'une sclérose en plaques infantile d'origine vraisemblablement hérédo-syphilitique ; malheureusement la preuve absolue de la syphilis des parents manque et le fait n'a pas par conséquent une valeur indiscutable.

L'action de la syphilis héréditaire ou acquise sur la genèse de la sclérose en plaques ne doit donc pas être rejetée *a priori* : mais jusqu'à présent elle n'a pas été démontrée d'une façon bien nette et ne paraît pas en tous cas très importante.

Bien plus exceptionnelle encore, si l'on s'en rapporte aux travaux publiés jusqu'à ce jour, est l'influence de la tuberculose. Seul le mémoire de Lannois et Paviot incrimine une tuberculose articulaire. Une malade sujette aux bronchites tenaces est atteinte à dix-huit ans d'une arthrite bacillaire de l'épaule qui ne tarde pas à devenir fistuleuse. Malgré cette suppuration la malade exerce son métier de tisseuse jusqu'à quarante ans : mais à cet âge, à la suite de refroidissements apparaissent successivement une raideur de la jambe, une hémiplegie droite, et enfin une sclérose en plaques typique qui aboutit à la mort par phénomènes bulbaires à l'âge de quarante-six ans. L'autopsie vérifie le diagnostic clinique et montre une tuber-

culose fibreuse des deux sommets. Les auteurs considèrent la tuberculose comme la cause des lésions médullaires.

Il est très fréquent de rencontrer à l'autopsie des scléroses en plaques une tuberculose pulmonaire plus ou moins avancée. On ne saurait croire, dit Joffroy, que le séjour au lit suffise pour expliquer ces faits. Les malades atteints de paralysie par fracture du rachis peuvent rester alités longtemps dans des conditions hygiéniques identiques sans présenter le moindre signe de tuberculose aiguë ou chronique. Aussi Joffroy admettait-il que les lésions profondes de l'axe cérébro-spinal amenaient au niveau des poumons des troubles de nutrition qui favorisaient l'éclosion des tubercules. Cette affirmation contient sans doute une large part de vérité; mais quelques observations ont une tout autre signification. Ce sont celles où la mort due à quelque autre cause révèle l'existence de lésions tuberculeuses anciennes fibreuses ou crétacées. Dans le cas de Zenker par exemple il y avait une petite caverneuse fibreuse à l'un des sommets, il en était de même dans un cas de Timal, avec en plus quelques tubercules crétacés. N'est-il pas juste de penser que dans ces faits la tuberculose a pu précéder l'éclosion des accidents nerveux et peut-être jouer un rôle dans leur apparition. Le cas célèbre du Dr Pennock montre la sclérose en plaques consécutive à une tuberculose intestinale, qui, très nette au moment de l'autopsie, paraît s'être traduite par des phénomènes diarrhéiques avant la phase initiale des accidents nerveux. Tous ces faits permettent de soupçonner sinon d'affirmer l'action possible de la tuberculose. Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas qui plaident dans le même sens.

Le premier concerne une femme de trente et un ans, qui présente des troubles de la marche depuis huit mois. Les accidents se sont montrés brusquement à la suite d'un refroidissement ; le tremblement, d'abord localisé aux membres inférieurs, a ensuite gagné tout le corps, puis s'est compliqué de paraplégie spasmodique, de nystagmus, réalisant le tableau clinique complet de la sclérose en plaques. Mais, en même temps que se développaient ces troubles nerveux, la malade toussait, maigrissait et l'on constatait tous les signes d'une tuberculose du sommet droit évoluant bientôt vers le ramollissement. Ainsi chez cette malade on voyait se dérouler côte à côte une sclérose en plaques et une bacillose pulmonaire dont la corrélation paraît vraisemblable.

Dans le second cas il s'agit d'un homme de trente-six ans qui présente des signes légers, mais indiscutables de tuberculose pulmonaire. On note au sommet droit une submatité très nette, de l'exagération des vibrations, une inspiration affaiblie, une expiration prolongée et soufflante, quelques craquements secs après la toux. Depuis plus d'un an que nous suivons ce malade, les signes physiques ne sont pas modifiés et ils correspondent à des lésions tuberculeuses déjà anciennes, actuellement arrêtées dans leur évolution. Elles paraissent remonter à trois ans environ, car à cette époque le malade se sentait très fatigué, toussait et maigrissait beaucoup. Or c'est quelques mois après l'évolution de ces accidents que la sclérose en plaques s'est montrée. La relation entre la tuberculose et les lésions nerveuses paraît donc vraisemblable.

Un certain nombre de faits analogues peut passer facile-

ment inaperçu si l'on n'a pas soin d'ausculter attentivement les malades et il nous paraît vraisemblable que la bacillose peut jouer un rôle dans la production de la sclérose en plaques ; peut-être est elle en cause dans ces cas où l'amaigrissement et l'épuisement général sont mis sur le compte des fatigues ou du surmenage.

Les infections aiguës ou chroniques semblent donc susceptibles d'influer sur l'apparition de la sclérose en plaques, en est-il de même des intoxications ? Pierre Marie l'admet en principe. Leyden signale quelques faits qui plaident en ce sens, mais l'étude la plus importante à ce sujet est celle d'Oppenheim qui sur 36 observations compte 11 cas d'origine toxique. Il s'agissait d'ouvriers de fabriques ou d'usines qui, maniant des métaux ou autres substances plus ou moins dangereuses, étaient atteints d'intoxication professionnelle. Le plomb est en première ligne : mais à côté de lui on rencontre le cuivre et le mercure. A côté des peintres en bâtiments on voit figurer les chaudronniers parmi les malades frappés. L'intoxication phosphorée est aussi parfois en cause. D'autres auteurs ont depuis incriminé les acides et surtout l'acide chlorhydrique, ou les sels de potassium. Mais la statistique d'Oppenheim pourrait comme le fait remarquer Hoffmann donner une idée inexacte de la valeur des causes toxiques. La clientèle hospitalière d'Oppenheim est presque uniquement composée d'ouvriers de fabriques et c'est ce qui explique la fréquence avec laquelle on y rencontre les intoxications professionnelles. Les autres observateurs, placés dans un milieu moins spécial, leur reconnaissent un rôle beaucoup plus effacé, moins important en tous cas que celui des infections. Irma

Klausner incrimine l'alcoolisme comme la plus fréquente des intoxications en jeu. La chose est possible, mais il ne suffit pas pour conclure à l'action causale de l'alcoolisme d'avoir constaté sa coexistence avec la sclérose multiple. Claude et Oppert ont bien montré en effet à propos d'un cas de névrite éthylique associée à une sclérose multiple que ce n'était parfois qu'au cours du développement de l'affection nerveuse que les malades prenaient des habitudes alcooliques qui ne sauraient ainsi être considérées comme cause des lésions médullaires.

Les intoxications accidentelles ont de même été signalées par quelques auteurs. Etienne rapporte un fait très caractéristique. Un charbonnier s'endort un beau jour dans sa hutte à côté d'un four à charbon et est intoxiqué par l'oxyde de carbone. Secouru par ses camarades au bout d'un temps qu'il ne peut préciser, il revient à lui et semble tout d'abord n'avoir conservé aucune trace de son accident : il reprend son travail dès le lendemain. Mais au bout d'une huitaine de jours, il éprouve des fourmillements dans la main gauche puis dans les orteils et dans les jambes. Une parésie spasmodique apparaît bientôt suivie de tremblement intentionnel et de tous les symptômes d'une sclérose en plaques. Deux ans après celle-ci est nettement constituée et présente une marche rapidement progressive.

Etienne rappelle à ce propos un fait analogue de Becker. Un homme de quarante-sept ans est trouvé sans connaissance après avoir respiré du gaz d'éclairage pendant dix minutes. La respiration artificielle le sauve après quatre heures d'efforts. Mais il reste pendant huit jours sans connais-

sance et quand il revient à lui on constate l'existence d'un tremblement intentionnel très marqué et de troubles de la parole qui est lente, monotone et scandée. Examiné trois mois après à la clinique de Göttingen, le malade était en voie de guérison, il avait encore du tremblement et de la lenteur de la parole, mais il n'y avait ni parésie, ni exagération des réflexes ni troubles oculaires. L'interprétation de ce fait est très délicate, s'agissait-il d'hystérie ou de phénomènes analogues à ces accidents passagers qui se montrent à la suite des infections aiguës ? Il est difficile de le dire ; en tous cas il ne s'agissait vraisemblablement pas d'une sclérose en plaques typique, étant donné la rapidité avec laquelle les troubles ont régressé.

Ceni et Besta pensent avoir reproduit expérimentalement la sclérose en plaques à l'aide des toxines aspergillaires.

Etudiant l'action de l'aspergillus sur les chiens, les auteurs avaient rencontré dans la plupart des cas une dégénérescence des faisceaux pyramidaux, mais un des animaux, inoculé avec du maïs infecté d'aspergillus, présentait au lieu des signes habituels une symptomatologie complexe, avec ataxie et tremblement, et lorsqu'on le sacrifia au bout de trois mois, on trouva des lésions médullaires en foyers disséminés. Il y avait à ce niveau des altérations très intenses des parois vasculaires, les gaines de myéline étaient altérées ; les cylindraxones tuméfiées mais non détruites ; la névroglie gonflée sans prolifération marquée. En somme les lésions étaient intermédiaires à celle de la sclérose en plaques et de la myélite disséminée. Mais l'interprétation des auteurs notamment en ce qui

concerne l'origine toxique ne doit pas être admise sans réserves. Tout d'abord la nature même des lésions mérite d'être discutée, les altérations des cylindraxes étaient très accentuées et seraient peut-être devenues destructives si l'on avait laissé le processus évoluer plus longtemps ; et d'autre part, il n'est pas certain que dans ce cas si différent des autres l'inoculation n'ait pas introduit dans l'organisme en même temps que les toxines aspergillaires une infection microbienne susceptible de provoquer cette myélite.

L'action des substances toxiques d'origine exogène a donc pu être invoquée dans un certain nombre de cas de sclérose en plaques ; il nous reste à étudier le rôle des auto-intoxications.

Celles-ci relèvent de causes multiples ; les troubles des fonctions digestives, l'insuffisance fonctionnelle du foie et des reins ou de l'une quelconque des nombreuses glandes vasculaires sanguines dont l'intervention semble nécessaire pour régler la composition des humeurs, sont susceptibles de leur donner naissance. D'autre part, la grossesse crée chez la femme une auto-intoxication indiscutable dont témoignent la fréquence de l'albuminurie gravidique et des accidents éclamptiques.

Le rôle des intoxications par insuffisance glandulaire est encore très mal connu à l'heure actuelle. Cependant une observation de Raymond et Guillaïn le laisse soupçonner. Leur malade âgé de dix-huit ans présentait tous les caractères de l'infantilisme : il était en même temps myxoédémateux : le visage, les membres et l'abdomen étaient adipeux et recouverts d'une peau fine et glabre.

Il existait des signes de débilité mentale très nets. A l'âge de seize ans sans cause apparente se montre un tremblement intentionnel de la main droite, premier signe d'une sclérose en plaques dont les symptômes se complètent peu à peu. La coexistence de troubles psychiques qui paraissent relever d'une débilité mentale congénitale, de phénomènes myxœdémateux, et d'une sclérose multiple est intéressante à noter. Y a-t-il simple coïncidence ? — Le corps thyroïde paraissant faire défaut le myxœdème et les lésions nerveuses sont-ils tous deux sous la dépendance d'une intoxication par insuffisance thyroïdienne. C'est là une question que nous ne pouvons que poser à l'heure actuelle.

La grossesse, au contraire, exerce sur la sclérose en plaques une action incontestable. Si on la voit parfois évoluer, sans retentir sur la maladie, si même dans quelques cas, elle amène une amélioration, il n'en est pas moins indiscutable que dans la grosse majorité des faits, elle entraîne une aggravation plus ou moins durable des symptômes. Dans le cas d'Eichhorst, par exemple, chaque grossesse amenait une recrudescence des accidents qui ne rétrocédaient pas après l'accouchement. Mais peut-il y avoir une action véritablement causale ? D'assez nombreuses observations plaident en sa faveur. Bourneville et Guérard signalent déjà une influence possible. Dans une observation de Charcot rapportée par Ordenstein, c'est au cours d'une grossesse qu'apparaissent à vingt-cinq ans une diplopie et des étourdissements qui marquent le début d'une sclérose en plaques. Dans un cas de Charcot et Bourneville, c'est six semaines après l'accouchement que la mala-

die commença par des troubles oculaires. Il en était de même chez une malade que nous avons eu l'occasion d'observer.

Dans ces cas où la sclérose en plaques apparaît seulement après l'accouchement, on peut toujours se demander si les accidents ne sont pas imputables à l'infection si fréquente chez les femmes en couches. C'est ce que faisait déjà remarquer Pierre Marie, et bien que dans certains cas, la délivrance ait été facile et n'ait présenté aucune complication, on est toujours en droit de suspecter l'invasion d'un élément infectieux. Lorsque la maladie débute au cours de la grossesse, vers le cinquième ou sixième mois, l'infection puerpérale ne peut plus être incriminée : ces faits sont plus rares que les précédents ; mais ils semblent bien établir que l'auto-intoxication gravidique est susceptible d'entraîner l'apparition des premiers accidents.

Nous voyons donc que, comme les infections, les intoxications exo ou endogènes peuvent se rencontrer dans les antécédents des malades atteints de sclérose en plaques, et paraissent influencer sur le développement des accidents nerveux. Les causes occasionnelles qui interviennent dans la genèse de la maladie sont en somme de natures extrêmement diverses, et à côté des maladies infectieuses sur lesquelles certains auteurs attirent presque exclusivement l'attention, il y a place pour le traumatisme, le refroidissement, les émotions et surtout pour la grossesse et le surmenage physique et intellectuel.

## Deuxième Partie

### CHAPITRE I

#### La théorie infectieuse

Parmi les théories invoquées pour expliquer la pathogénie de la sclérose en plaques, la plus satisfaisante à première vue est assurément celle de Pierre Marie. Elle est fondée sur l'apparition fréquente des accidents nerveux à la suite de maladies infectieuses.

Nous avons déjà exposé les relations cliniques qui unissent la sclérose multiple aux infections : tantôt apparaissent au cours d'une fièvre typhoïde ou de quelque autre pyrexie des symptômes nerveux appartenant au syndrome de la sclérose en plaques et aboutissant le plus souvent à la guérison, tantôt au contraire ce n'est qu'après la convalescence, deux ou trois mois après la disparition de la fièvre, que se déroule la maladie nerveuse. De ces faits se détache une notion, la subordination possible de la sclérose en plaques aux maladies infectieuses.

L'observation clinique est indiscutable. Mais elle peut

donner lieu à des interprétations diverses. Pierre Marie admet que l'infection permet l'invasion du sang par des micro-organismes d'infection associée, les germes atteignent ainsi les centres nerveux, où ils constituent une série de foyers emboliques qui par leur développement ultérieur formeront des plaques de sclérose.

Lorsque les accidents se montrent dès la phase aiguë de la maladie ils résultent plutôt de troubles circulatoires provoqués par les microbes ou leurs toxines que de lésions véritables du système nerveux ; lorsque, au contraire, ils apparaissent seulement après la convalescence ils répondent à une atteinte profonde de la substance cérébro spinale, la guérison est exceptionnelle, la marche de la maladie progressive.

La nature exacte des accidents passagers observés au cours des infections aiguës est difficile à préciser. Leur guérison rapide montre qu'il ne s'agit pas de sclérose en plaques vraie. Les faits du second ordre au contraire, le plus souvent vérifiés par l'autopsie, sont véritablement des cas de sclérose multiple. Il existe alors une période latente pendant laquelle se développent peu à peu des altérations nerveuses qui ne se révèlent en clinique que quelques mois après.

C'est justement l'existence de cet intervalle de calme apparent qui a fait nier par certains auteurs la corrélation entre sclérose en plaques et maladies infectieuses. Hoffmann, Berger pensent que lorsqu'elle dépasse trois mois la subordination des deux maladies n'est plus admissible. Nous ne croyons pas pour notre part qu'il y ait là une objection sérieuse à la théorie de Pierre Marie. Les lé-

sions infectieuses de la moelle peuvent se développer avec une extrême lenteur.

Ne sait-on pas que dans la streptococcie expérimentale les myélites sont fréquentes, et que bien souvent elles ne se montrent que quelques mois après la manifestation primitive de l'infection causale? Widal a signalé à la Société médicale des Hôpitaux l'existence de ces myélites streptococciques tardives. Sans doute elles sont au point de vue clinique et anatomo-pathologique essentiellement différentes de la sclérose en plaques. Elles montrent néanmoins que l'intervalle de plusieurs mois qui s'écoule entre la guérison d'une pyrexie et l'apparition des troubles nerveux n'est pas une raison suffisante pour éliminer la possibilité de leur origine infectieuse.

La théorie de Pierre Marie cadre donc admirablement avec l'évolution clinique d'un certain nombre de cas. Un autre fait vient encore combattre en sa faveur. C'est le développement possible d'un syndrome semblable à celui de la sclérose en plaques à la suite d'infections manifestes de l'axe cérébro-spinal, de méningites ou d'encéphalites. Nous ne citerons que pour mémoire le cas d'une malade dont l'observation a été publiée dans la thèse de Courtellemont sous le titre de quadriplégie spasmodique, consécutive à une méningite aiguë. Cette jeune fille qui présentait à ce moment une paralysie des quatre membres, avec contracture, s'accompagnant de troubles sphinctériens, de douleur et d'atrophie musculaire, d'affaiblissement considérable de la vue, n'offrait en 1904 aucun symptôme rappelant la sclérose en plaques. Elle est restée depuis à la Clinique de la Salpêtrière, son état s'est très amélioré ;

mais en même temps que disparaissaient les troubles sphinctériens et que la paralysie diminuait d'intensité, on voyait se développer chez elle un tremblement intentionnel assez accentué et une incoordination très nette des membres supérieurs ; si bien qu'à l'heure actuelle, sept ans après le début des accidents, le tableau clinique rappelle par de nombreux côtés celui de la sclérose en plaques. Plus significatifs encore sont les faits analogues à celui que Claude et Lejonne ont présenté à la Société de Neurologie du 11 avril 1907 et qu'on retrouve noté dans la thèse de Chartier. Il s'agissait d'une malade de trente et un ans qui fut prise au cours de juillet 1906 d'accidents d'encéphalite aiguë : elle présenta des crises épileptiformes, du délire et des troubles mentaux très accentués, une poussée fébrile intense, tandis que le liquide céphalo-rachidien ne montrait aucune réaction leucocytaire et contenait seulement un peu d'albumine. Après la disparition des accidents fébriles les troubles mentaux rétrocédèrent peu à peu, mais il persistait, lorsque la malade fut présentée à la Société, de gros troubles de la parole, encore scandée et monotone, de la raideur des jambes s'accompagnant de troubles de l'équilibre et d'exagération des réflexes rotuliens et achilléens, un tremblement intentionnel typique. Ces symptômes réalisaient comme on le voit un syndrome très analogue à celui de la sclérose en plaques. Les faits de ce genre ne sont pas absolument exceptionnels, des exemples en ont été rapportés par Comby, Concetti, Filatow. Ils prouvent que les infections aiguës de l'axe cérébro-spinal peuvent réaliser dans certains cas le tableau clinique de la maladie qui nous occupe. Peut-être les accidents fébriles initiaux

ne sont-ils, comme le font remarquer Claude et Lejonne, que la première phase, phase encéphalitique d'une sclérose en foyers disséminés des centres nerveux, d'une sclérose en plaques.

Tels sont les principaux arguments cliniques que l'on peut invoquer en faveur de l'origine infectieuse. Mais l'anatomie pathologique ne vient-elle pas plaider dans le même sens ? La disposition en foyers des lésions ne concorde-t-elle pas admirablement avec l'idée d'embolies microbiennes multiples ? D'ailleurs on retrouve fréquemment au centre des plaques des altérations vasculaires qui pour les partisans de la théorie infectieuse sont extrêmement importantes. Ces altérations sont souvent masquées par l'infiltration des gaines vasculaires par des corps granuleux, mais lorsqu'on en a débarrassé la préparation, on constate que les parois des artérioles sont modifiées. La plupart des auteurs estiment qu'au début les tuniques des vaisseaux sont infiltrées de nombreuses cellules rondes, à gros noyaux à protoplasma très peu développé, plus tard il y aurait épaississement de l'adventice qui peut acquérir une largeur double ou triple de la normale. Dans les cas très anciens on pourrait rencontrer une dégénérescence hyaline des parois vasculaires. Sur les plaques jeunes et de faible étendue on peut le plus souvent reconnaître que l'artériole malade occupe le centre de la lésion et que par conséquent c'est autour d'elle que le processus morbide semble avoir pris naissance. Il n'y a pas diminution de calibre des vaisseaux et ce n'est pas par ischémie que s'explique la genèse des foyers scléreux. Mais on pourrait admettre qu'artérite et sclérose sont dues toutes deux à

une substance nocive apportée par le sang. C'est l'opinion qu'avait avancée Rindfleisch, et qui reprise par Hugo Ribbert est aujourd'hui admise par Pierre Marie et par la majorité des auteurs qui se rallient à la théorie exogène de la sclérosé en plaques.

Les infections aiguës ou chroniques retentissent très souvent, on le sait, sur la composition du liquide céphalo-rachidien. Il est donc intéressant au point de vue qui nous occupe de savoir quels sont les résultats fournis par la ponction lombaire. Ils ont été fort diversement appréciés par les auteurs. Carrière, Babinski et Nageotte ont observé une leucocytose marquée avec une proportion de lymphocytes atteignant 80 0/0. Sicard sur 7 cas n'a rencontré que 2 fois une lymphocytose notable. Celle-ci existait dans les faits de Raymond et Guévara-Rajas, et de Simonin. Il faut cependant remarquer que, à propos de cette dernière observation, Guillain déclare qu'il n'a jamais trouvé de modifications du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques vraie, et que, lorsqu'il a rencontré une lymphocytose nette les accidents étaient toujours d'origine syphilitique. Aucun des malades que nous avons pu observer n'a présenté d'éléments figurés anormaux.

La lymphocytose rachidienne est donc loin d'être la règle dans la sclérose en plaques. Nous ne pensons pas qu'il faille la considérer comme impossible, et que la seule présence de lymphocytes doive fatalement orienter vers un autre diagnostic ; mais il n'en demeure pas moins certain que, dans la grande majorité des cas le liquide céphalo-rachidien reste normal. Il est d'ailleurs infiniment

probable à l'heure actuelle que la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien traduit seulement une irritation méningée qui peut ne pas relever d'un processus infectieux. Comme d'autre part il est établi qu'elle peut faire défaut au cours des myélites si le foyer inflammatoire reste assez éloigné des méninges nous pensons que l'état du liquide céphalo-rachidien ne peut être invoqué ni pour ni contre la théorie de Pierre Marie.

Celle-ci repose donc essentiellement sur les relations qu'on observe en clinique entre sclérose en plaques et maladies infectieuses. Dans les nombreux cas où les antécédents des malades ne relatent aucune pyrexie, faut-il admettre l'action d'une infection latente, ayant évolué à trop petit bruit pour attirer l'attention ? Nous avons eu occasion d'observer un certain nombre de ces malades ; et nous nous sommes efforcés de rechercher dans le fonctionnement de leurs organes et dans l'étude de leur sang la trace d'une invasion microbienne que la clinique ne révélait pas. Voici les résultats auxquels nous avons été conduits.

L'état général reste longtemps excellent au cours de la sclérose en plaques. Le teint est coloré, l'embonpoint conservé et les malades semblent jouir d'une santé excellente. Un fait cependant doit nous mettre en garde contre cette apparence. Les infections intercurrentes prennent souvent chez eux une gravité toute spéciale et deviennent presque toujours rapidement mortelles. Ils succombent plus souvent à une congestion pulmonaire, un érysipèle, une fièvre typhoïde qu'à l'évolution même de l'affection nerveuse. La tuberculose pulmonaire est surtout fréquente et Joffroy

y voyait la preuve d'un trouble de nutrition des poumons dépendant des lésions de l'axe cérébro-spinal. Il semble donc bien que malgré leur état de santé apparente les malades aient une diminution assez marquée de la résistance organique.

L'appareil digestif n'est pas en général touché, l'appétit est bon, les digestions régulières, le foie et la rate sont de volume normal. C'est sans doute à cette conservation des fonctions digestives qu'il faut attribuer l'aspect florissant et l'adiposité souvent un peu exagérée que le plus grand nombre des malades conserve jusqu'aux dernières périodes de la sclérose en plaques.

Rien à noter du côté des poumons si ce n'est la fréquence de la tuberculose, sur laquelle nous nous sommes déjà suffisamment expliqués. Nous avons vu cependant que dans quelques cas où les lésions tuberculeuses ont manifestement précédé l'éclosion des troubles nerveux, il était légitime de se demander si par leurs toxines ou par une infection associée elles n'avaient pas pu jouer un rôle dans leur apparition.

La tension artérielle est des plus variable : le plus souvent elle est voisine de la normale : nous ne l'avons trouvée notablement élevée que dans une seule observation. Le pouls est en général régulier et bien frappé de rapidité modérée. A l'auscultation on constate presque toujours une modification du deuxième bruit aortique qui prend un timbre dur, parfois même clangoreux. Cette accentuation du claquement valvulaire ne dépend pas d'une hypertension qui comme nous l'avons dit, fait le plus souvent défaut. Peut-être faut-il la mettre sur le compte d'une altération légère des

tissus de la valvule. Mais c'est là un fait trop banal pour pouvoir être considéré comme la trace d'une infection ignorée. Chez deux malades seulement nous avons trouvé une véritable maladie mitrale : mais dans les deux cas il y avait des antécédents infectieux indiscutables. Chez l'un il y avait eu une scarlatine très antérieure à l'évolution des accidents médullaires, chez l'autre un rhumatisme articulaire aigu avait précédé de peu la sclérose multiple.

Mais c'est certainement du côté du rein que nous devons rechercher avec le plus de soin l'existence d'altérations fonctionnelles. On sait en effet avec quelle fréquence cet organe est lésé dans les infections et les intoxications. L'examen chimique des urines ne donne que des indications d'importance secondaire. L'urée, les phosphates, les chlorures ont une élimination sujette à des variations très marquées. Tantôt ils atteignent le taux physiologique, tantôt au contraire leur quantité est légèrement diminuée. Il n'y a en tous cas pas de ce côté de trouble suffisamment accentué pour devenir vraiment significatif. D'une manière générale l'excrétion de l'eau paraît moins abondante qu'à l'état normal ; mais celle des produits solides ne subit pas une diminution parallèle et la densité urinaire est plutôt élevée oscillant aux environs de 1030. L'urine ne contient pas d'éléments anormaux : nous n'y avons observé ni albumine ni sucre. La glycosurie a cependant été signalée au cours de la sclérose en plaques : elle a été spécialement étudiée par Richardière et par Blanche Edwards. Dans les cas réunis par ces auteurs, la glycosurie, passagère ou constante, ne s'accompagnait d'aucun des symptômes du diabète sucré. Il n'y avait ni polyphagie ni polyurie. L'élimina-

tion de sucre dépendait sans doute de la localisation d'une plaque scléreuse au niveau du plancher du quatrième ventricule. La coexistence de la sclérose en plaques et du diabète vrai est cependant possible. Rose en cite un cas tout à fait caractéristique : le malade était fils de diabétique et l'auteur explique la coïncidence par l'action qu'exercerait l'hérédité neuro-arthritique sur le développement non seulement du diabète mais aussi de la sclérose disséminée. Nous avons vu qu'il fallait faire toutes nos réserves à cet égard.

Mais s'il n'existe pas de gros troubles de l'élimination urinaire, si la clinique ne permet pas le plus souvent d'affirmer l'existence d'altérations du rein, nous devons néanmoins, avant de conclure à son intégrité, le soumettre à deux épreuves dont la valeur est bien connue aujourd'hui : celles de l'élimination provoquée du bleu de méthylène et de la glycosurie phloridzique. Nous avons pu examiner à ce point de vue sept malades.

L'élimination du bleu étudiée après injection sous-cutanée s'est montrée anormale dans tous les cas. Elle a toujours revêtu le type polycyclique. La courbe montre au moins une, le plus souvent trois ou quatre intermittences. Celles-ci se produisent soit irrégulièrement, soit à intervalles fixes : c'est ainsi que l'un de nos malades émettait chaque matin des urines colorées, tandis que celles du soir étaient incolores. Le début de l'élimination est le plus souvent normal, se faisant dans l'heure qui suit l'injection : deux fois, cependant, nous avons noté un retard sensible : trois heures dans un cas, huit heures dans l'autre. L'intensité de l'élimination est généralement diminuée ; si

quelques malades émettent des urines franchement bleues, ce n'est le plus souvent que pendant une ou deux mictions ; dans quelques cas même tout se réduit à quelques gouttes teintées en bleu clair dans un ou deux verres. En revanche la durée de l'élimination parfois normale est le plus souvent prolongée : un de nos malades émettait encore des urines teintées de bleu cinq jours après l'injection. Le chromogène est toujours en faibles proportions.

Ces différentes modifications de l'élimination du bleu se combinent toujours chez un même malade : la plus constante de toutes nous paraît être la forme polycyclique de la courbe que nous avons rencontrée dans tous nos cas : mais le plus souvent elle était accompagnée de retard ou de prolongation anormale de l'élimination.

L'épreuve de la glycosurie phloridzique, au contraire, a toujours donné des résultats normaux. Le sucre apparaît dans les urines moins d'une demi-heure après l'injection, y persiste deux ou trois heures et disparaît ensuite régulièrement.

En résumé, il existe chez tous nos malades une opposition frappante entre les résultats de l'épreuve du bleu de méthylène et ceux de la glycosurie phloridzique : la première se montre toujours troublée, la seconde toujours normale.

Voyons maintenant ce que donne l'examen du sang.

Les globules rouges sont peu modifiés, leur nombre est normal, nous ne l'avons pas vu descendre sensiblement au-dessous de 4.000.000. Leur forme et leurs réactions colorantes sont conservées. La résistance globulaire n'est pas altérée. Ce n'est d'ailleurs pas dans les éléments de la

série rouge que nous nous attendions à trouver des modifications.

L'étude des globules blancs est beaucoup plus instructive. Leur nombre est le plus souvent légèrement augmenté. Si l'on rencontre dans quelques cas les chiffres de 4 à 5.000 qui peuvent être considérés comme physiologiques, il est beaucoup plus fréquent de compter 8 à 10.000 leucocytes. Il existe donc une leucocytose légère : mais surtout on rencontre le plus souvent une modification du pourcentage leucocytaire. On sait qu'à l'état physiologique les chiffres notés sont :

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| Polynucléaires neutrophiles. . . | 64 à 68 o/o |
| Grands mononucléaires. . . . .   | 4 à 6       |
| Moyens mononucléaires. . . . .   | 18 à 22     |
| Lymphocytes. . . . .             | 2 à 5       |
| Eosinophiles. . . . .            | 1 à 3.      |

Nous avons constaté d'une manière constante l'augmentation des lymphocytes, qui oscillent entre 9 et 18 avec une moyenne de 15 à 16. Cette augmentation s'accompagne d'une diminution légère des moyens mononucléaires dont le nombre est en général à peu près égal à celui des lymphocytes. Les grands mononucléaires restent en nombre à peu près normal, sauf dans un cas où nous en avons compté 15 0/0. La diminution des moyens monos ne compense pas exactement l'augmentation des lymphocytes et il y a mononucléose. Le chiffre global des mononucléaires au lieu d'osciller entre 24 et 33 0/0 est compris entre 35 et 47 0/0. Les polynucléaires sont d'aspect normal

mais leur nombre est diminué oscillant entre 52 et 62. Quand aux éosinophiles ils sont parfois totalement absents, dans d'autres cas au contraire on en compte 5 ou 6.

Sur 10 malades que nous avons pu examiner à ce point de vue nous avons trouvé 8 fois la formule sanguine altérée dans le sens que nous venons d'indiquer. Dans les deux autres cas les polynucléaires étaient normaux (67) ou augmentés (72) mais il y avait néanmoins encore augmentation du nombre des lymphocytes qui atteignait 9 dans un cas et 10 dans l'autre.

En résumé nous pouvons conclure que le sang de nos malades présentait d'une manière constante un certain degré de lymphocytose avec dans la grande majorité des cas mononucléose et augmentation totale du nombre de s leucocytes.

L'évolution de ces altérations sanguines nous a paru intéressante à étudier et en pratiquant chez les mêmes malades une série d'examens de sang à intervalles plus ou moins éloignés nous avons pu nous convaincre que pendant une période de plusieurs mois la formule leucocytaire restait sensiblement identique à elle-même, ne subissant que des fluctuations insignifiantes.

Sur nos 10 malades 2 semblaient pouvoir attribuer leurs accidents nerveux à des maladies infectieuses ; rien ne différenciait leur formule sanguine de celle des autres.

Quelle interprétation convient-il de donner à ces faits ?

L'élimination polycyclique du bleu ne peut certainement pas être attribuée à un trouble fonctionnel du foie ; il n'y avait dans nos cas ni modifications de volume de cet organe, ni diminution notable de l'urée, ni urobilinurie.

La seule question qui se pose à son propos est de savoir si elle répond à une altération plus ou moins accusée des reins, ou si elle est simplement en rapports avec des troubles de l'innervation rénale. Son existence au cours des maladies nerveuses a déjà été signalée par Rogues de Fursac et Dufour. Pour ces auteurs il s'agit uniquement de modifications de la sécrétion rénale d'origine nerveuse, le parenchyme même restant intact. La question mérite cependant discussion car il existe un certain nombre d'observations de sclérose en plaques où il est expressément noté que, à l'autopsie, le rein était atteint de lésions plus ou moins marquées. Un malade de Liouville avait des reins volumineux « présentant toutes les altérations du mal de Bright », un malade de Lannois avait une néphrite scléreuse qui s'était traduite d'ailleurs pendant la vie par une légère albuminurie ; une récente observation de Raymond et Guevara Rajas note une sclérose rénale légère à l'examen histologique, bien qu'il n'y ait eu avant la mort aucun symptôme de néphrite.

Nous ne croyons pas cependant que dans nos cas les troubles de l'élimination provoquée traduisent des altérations du parenchyme rénal. Ils dépendent en effet de nombreux facteurs ; les modifications de la circulation rénale entrent dans leur production pour une part au moins aussi grande que l'état de la cellule glandulaire ; et nous pensons qu'il faut les rattacher à des troubles vaso-moteurs traduisant la localisation d'une plaque scléreuse aux centres médullaires. Ce qui nous confirme dans cette manière de voir, c'est que la glycosurie phloridzique est normale dans tous les cas.

Or on sait que cette épreuve s'adresse plus particulièrement à la cellule rénale dont elle traduit l'état, et qu'elle paraît ne pas être influencée par les troubles circulatoires. Nous nous croyons donc autorisés à conclure que les modifications de l'élimination provoquée répondent simplement à des troubles fonctionnels sans altération anatomiques profondes. Ils ne doivent donc nullement être considérés comme la trace laissée sur le rein par une infection générale de l'organisme.

Mais à quoi correspondent les altérations sanguines ? Nos examens sont, croyons-nous, les premiers qui aient été publiés dans la sclérose en plaques, mais des recherches analogues ont été faites dans d'autres maladies nerveuses et particulièrement dans les maladies mentales. On en trouve consignés les résultats principaux dans un article de Klippel et Lefas paru dans l'*Encéphale* en 1906.

Le rapport de Dide au Congrès de Lille résume les modifications sanguines rencontrées. Il existe chez les déments précoces et en général chez les aliénés une diminution du nombre des hématies avec abaissement de la valeur globulaire ; la résistance à l'hémolyse est également plus faible qu'à l'état normal. Nous n'avons rien trouvé d'analogue chez nos malades, mais les modifications des leucocytes se rapprochent beaucoup plus des faits que nous avons observés. Si en effet la polynucléose est notée dans les états d'excitation, ce qu'on trouve dans les autres cas c'est surtout de la mononucléose avec augmentation des grands monos et parfois une légère hypoleucocytose. Il y a entre ces faits et ceux que nous avons étudiés des différences notables ; tout d'abord le nombre des

leucocytes est généralement augmenté chez nos malades et d'autre part l'accroissement des mononucléaires porte sur les lymphocytes et non pas sur les grands monos. Il n'en est peut-être pas moins intéressant de rapprocher ces deux groupes de faits:

Dans les maladies proprement dites du système nerveux, la leucocytose avec mononucléose a été déjà signalée par Sabrazès et Bonne dans l'acromégalie, par Raymond et Lejonne dans la myasthénie. Nous avons pu la rencontrer personnellement en dehors de la sclérose en plaques dans un cas de myasthénie, et chez deux malades atteintes de sclérose combinée ; elle faisait défaut dans deux cas de sclérose latérale amyotrophique que nous avons examinés. On sait d'autre part qu'elle a été signalée dans le tabes et la paralysie générale.

Il s'agit donc en somme d'altérations sanguines assez fréquentes dans les affections chroniques du système nerveux.

Presque tous les auteurs sont d'accord pour y voir la signature d'un processus toxi-infectieux. Dide estime que dans les psychoses elles dépendent d'une infection qui est elle-même la cause des troubles mentaux ; dans les états d'excitation où l'organisme se défend, sa résistance se traduit par de la polynucléose ; dans les autres cas la mononucléose apparaît révélant le fléchissement définitif des forces vitales. Sabrazès estime au contraire qu'il s'agit d'un phénomène sans relations avec la cause même des accidents psychiques, lié seulement aux troubles gastro-intestinaux, aux infections vésicales, aux eschares, aux suppurations si fréquentes chez les aliénés. Lejonne consi-

dère les altérations du sang comme la preuve de l'origine toxique de la myasthénie. Mais en somme tous pensent qu'il s'agit d'une toxi-infection.

Cette manière de voir est-elle pleinement justifiée ? Un fait tout d'abord nous frappe, c'est l'existence pour ainsi dire constante de la mononucléose dans les affections du système nerveux alors que ce mode de réaction sanguine est assez rarement constaté en pathologie générale. De plus, comme nous l'avons dit, cette mononucléose ne procède pas par poussées mais est constante et demeure identique chez un malade suivi pendant plusieurs mois. Or cette constance est loin d'être la règle dans les infections chroniques.

Si nous nous reportons en effet aux données de la pathologie générale nous voyons que la mononucléose se montre dans un petit nombre de maladies aiguës, et qu'on peut également la rencontrer dans les infections chroniques, syphilis ou tuberculose surtout, mais que dans ces dernières la formule leucocytaire subit le plus souvent des variations extrêmement accentuées et en rapport avec la marche de l'affection. Dans la syphilis les altérations de l'équilibre leucocytaire sont en général peu accusées : elles se font d'ailleurs dans le sens de la mononucléose pour Sorrentino, Nicola, dans le sens de la polynucléose pour Sabrazès et Mathis. Bezançon et Labbé ont trouvé tantôt une mononucléose tantôt une polynucléose. Dans la tuberculose les réactions sanguines ont été étudiées par d'Oelsnitz qui leur a consacré sa thèse ; il a constaté qu'il y avait le plus souvent polynucléose évoluant par poussées coïncidant avec l'aggravation des lésions est

que la mononucléose se rencontrait surtout dans les formes qui atteignent les organes lymphoïdes, en particulier dans la tuberculose des ganglions bronchiques. Mais toujours dans les infections chroniques la formule leucocytaire est sujette à de nombreuses fluctuations : les examens en série donnent suivant les jours des résultats sensiblement différents : polynucléose et mononucléose se succèdent et s'entremêlent traduisant les diverses phases de l'effort fait par l'organisme pour lutter contre les microbes.

N'est-on pas frappé de voir combien cet aspect diffère de celui que l'on rencontre dans les maladies nerveuses où la mononucléose est au contraire toujours uniforme, semblant traduire plutôt une lésion définitive des organes hématopoiétiques que leur réaction vis-à-vis d'un processus toxi-infectieux ? Peut-être dans les cas où il y a hypoleucocytose pourrait-on admettre que suivant l'opinion de Dide la formule sanguine traduit le fléchissement définitif de l'organisme, et que cet épuisement explique la fixité de l'équilibre leucocytaire ? Mais cette interprétation ne peut certainement pas s'appliquer aux faits que nous avons observés dans la sclérose en plaques, car dans tous le nombre des leucocytes était normal ou même légèrement augmenté. De plus l'état général excellent de nos malades ne permettait pas de les considérer comme gravement atteints dans leurs fonctions organiques, on ne rencontrait pas trace d'anémie et les formes leucocytaires n'offraient aucun signe de dégénérescence. Il n'y avait pas non plus d'infection surajoutée, sauf dans un cas où il existait une

cystite, et c'est justement le seul où nous ayons observé une légère polynucléose.

Nous en sommes donc amené à nous demander si les modifications sanguines observées au cours de la sclérose en plaques, si différentes par leur aspect et leur mode d'évolution de celles qui caractérisent les infections chroniques, ne sont pas susceptibles d'une tout autre interprétation. Par leur existence fréquente au cours des maladies nerveuses, par leur fixité qui fait penser à une lésion définitive bien plus qu'à une réaction plus ou moins durable contre un agent toxi-infectieux, elles nous paraissent traduire une altération des organes hématopoiétiques en rapport avec les lésions des centres nerveux. Il nous semble qu'on peut les comprendre comme le résultat d'une sorte de trouble trophique viscéral frappant les centres formateurs des éléments sanguins. On sait depuis longtemps que les maladies de l'axe cérébro-spinal peuvent déterminer des troubles de la nutrition des membres, il ne nous paraît pas illogique d'admettre que, au même titre que les os, les muscles et la peau, les viscères peuvent être le siège d'altérations trophiques. Joffroy leur faisait jouer un rôle dans le développement de la tuberculose pulmonaire chez les malades atteints de sclérose en plaques. Nous pensons qu'elles fournissent pour expliquer la nature et l'aspect spécial des lésions sanguines une hypothèse aussi satisfaisante que celle d'une origine toxi-infectieuse.

Nous avons donc rencontré au cours de la sclérose en plaques des troubles presque constants de l'élimination du bleu de méthylène et de la formule leucocytaire, mais

nous pensons qu'ils peuvent être à bon droit considérés comme dépendant des lésions nerveuses.

Ils ne peuvent donc être considérés comme les signes révélateurs d'une toxi-infection et nous pouvons conclure que lorsque la notion clinique d'une maladie infectieuse causale fait défaut, rien dans l'étude des fonctions organiques ne vient autoriser à admettre l'existence d'une infection latente.

Les seuls cas qui puissent être invoqués en faveur de la théorie de Pierre Marie sont donc ceux où l'histoire clinique révèle la subordination de la sclérose en plaques à une pyrexie.

Quelle est la valeur des preuves anatomo-pathologiques et cliniques que nous avons antérieurement exposées ?

La localisation des lésions, les altérations vasculaires ont-elles une valeur indiscutable ? Depuis longtemps déjà les partisans de la théorie endogène ont montré que les vaisseaux pouvaient rester intacts au milieu des plaques scléreuses, et que, d'autre part, leurs altérations, quand elles existent, ne doivent pas fatalement être considérées comme d'origine inflammatoire. Nous ne voulons pas discuter ici la question de savoir si le fait primitif dans la sclérose en plaques est la prolifération névroglique ou l'altération des tubes nerveux. Quelle que soit l'opinion admise, une chose est indiscutable, c'est qu'il se produit une fragmentation de la myéline donnant naissance à une série de granulations qui sont ensuite résorbées. L'opinion de Fürstner, qui attribue les lésions vasculaires à ce travail de résorption, nous paraît pleinement admissible. Les altérations des vaisseaux se rencontrent en effet dans tous les

points où il y a des fibres dégénérées : elles sont très nettes dans les plaques jeunes où elles consistent surtout en une infiltration des tuniques par des rangées concentriques de cellules rondes — elles sont beaucoup moins accentuées dans les plaques anciennes — il semble que lorsque la myéline a complètement disparu les vaisseaux reprennent leur aspect normal, conservant seulement parfois un peu plus d'épaisseur comme unique trace de leur infiltration cellulaire primitive. La sclérose intense, la dégénérescence hyaline sont des lésions de beaucoup plus rares.

N'est-on pas frappé d'autre part, lorsqu'on songe à l'origine embolique possible des plaques scléreuses de voir combien leur localisation est différente de celles d'autres lésions, qui, elles, sont manifestement dues à des microbes charriés par le sang. Les études anatomiques et anatomo-pathologiques sur la circulation médullaire ont en effet montré que la voie la plus largement ouverte aux embolies était celle des artères antérieures de la moelle.

La thèse de Tanon résume les faits actuellement connus sur la question : elle montre que ces artères qui irriguent surtout les cornes antérieures sont le chemin de prédilection suivi par les microbes pour infecter la moelle ; c'est à leur distribution spéciale qu'est dû, comme l'avait déjà montré Pierre Marie, l'aspect pseudo-systématique des lésions des poliomyélites antérieures aiguës, de la paralysie infantile surtout. La substance grise est parfois touchée au cours de la sclérose en plaques, les études de Lejonne sur les atrophies musculaires dans cette maladie ont mis en lumière l'atteinte possible des cellules des cornes

antérieures ; il n'en est pas moins vrai que ces lésions sont tout à fait exceptionnelles dans la sclérose multiple et il est permis de se demander comment, dans l'hypothèse d'une origine infectieuse s'explique l'intégrité habituelle de ces régions qui semblent plus que les autres exposées à l'atteinte des embolies microbiennes.

Les arguments cliniques sont donc pour nous les seuls qui plaident réellement en faveur de la théorie infectieuse. Lorsqu'on parcourt la liste des faits où la subordination clinique de la sclérose en plaques aux maladies infectieuses est manifeste, et dont nous avons donné plus haut un résumé bien incomplet encore, on ne peut pas se défendre de penser qu'il y a là plus qu'une simple coïncidence. Mais pour bien apprécier leur valeur, il ne faut pas seulement considérer l'importance du groupe qu'ils forment en eux-mêmes, il faut également comparer leur fréquence à celle de la sclérose multiple en général. On voit alors qu'en admettant les chiffres les plus favorables, les cas d'origine infectieuse représentent à peine un cinquième des faits observés.

Nous croyons dès lors que les relations entre sclérose en plaques et maladies infectieuses sont suffisamment fréquentes pour permettre d'affirmer que les infections peuvent jouer un rôle dans le développement des accidents nerveux, mais qu'il serait imprudent de leur attribuer une action véritablement spécifique et de faire de la sclérose multiple une variété de myélite. Les maladies infectieuses ont une action comparable à celle de la grossesse, des fatigues, du surmenage, mais rien ne permet d'affirmer

que les lésions observées soient le résultat d'embolies microbiennes.

On pourrait cependant encore être amené à cette conclusion s'il était possible de retrouver dans les faits cliniques et anatomo-pathologiques une série ininterrompue de cas voisins les uns des autres, établissant le passage entre la sclérose multiple et la myélite disséminée telle que l'a décrite Westphal.

C'est dans les observations de sclérose en plaques à évolution aiguë qu'il nous a semblé logique de chercher de tels faits. Elles peuvent être rangés en deux groupes. Dans l'un, malgré l'évolution aiguë les lésions trouvées à l'autopsie sont celles d'une sclérose en plaques typique, la conservation des cylindraxes est en particulier parfaite : tels sont les cas d'Oppenheim, de Wegelin, de Vöelsch, de Marbourg. C'est ce qui a permis à ce dernier auteur de conclure que, aux points de vue clinique et anatomo-pathologique la sclérose en plaques aiguë n'est nullement différente de la sclérose en plaques commune. Dans le second groupe de faits les lésions sont au contraire très différentes, si elles sont également distribuées en foyers disséminées elles frappent beaucoup plus fortement les éléments nerveux et les cylindraxes sont toujours en grande partie détruits. Tel est pour n'en citer qu'un exemple le cas de Stadelmann et Lewandowsky, où la mort était survenue en deux mois ; à l'autopsie on trouva des foyers multiples au niveau de l'axe cérébro-spinal avec destruction des cylindraxes. Ce sont les faits de ce genre qui ont permis à Schmaus et à Muller d'édifier leur forme post-encéphalomyélitique de la sclérose multiple. Ils paraissent corres-

pondre au point de vue anatomique aux cas que Babinski désigne sous le nom de sclérose en plaques à forme destructive.

Il nous semble qu'entre ces deux formes de sclérose disséminée aiguë la conservation ou la destruction des cylindraxes établit une différence capitale. Nous n'avons jamais vu notée la coïncidence des deux types de lésions, et nous croyons qu'il s'agit de deux maladies essentiellement différentes, l'une étant un type spécial de myélite disséminée, l'autre répondant à la sclérose en plaques.

Aussi pensons-nous que si les infections peuvent jouer un rôle dans le développement des plaques scléreuses ce n'est pas en permettant l'invasion de la moelle par des microbes plus ou moins virulents. Leur mode d'action est tout autre selon nous et nous aurons l'occasion d'y revenir après avoir exposé notre façon de concevoir la genèse et l'évolution de la sclérose en plaques.

## CHAPITRE II

### La théorie de l'épuisement nerveux

Nous avons dit pourquoi nous ne pensions pas que la sclérose en plaques soit une variété de myélite infectieuse, La théorie de l'origine toxique ne nous arrêtera pas. Ses arguments, en grande partie semblables à ceux de la théorie infectieuse, sont passibles des mêmes objections. De plus les faits cliniques lui sont moins favorables encore et les cas attribuables aux intoxications sont infiniment plus rares que ceux qui succèdent aux infections.

Mais, en face de ces théories qui cherchent dans l'intervention de causes extérieures à l'organisme l'explication des lésions nerveuses se dresse celle de Strümpell pour qui l'éclosion de la maladie est due uniquement à une constitution spéciale de l'axe cérébro-spinal, à une sorte de malformation congénitale. Sous l'influence de prédispositions que le malade apporte en naissant, la névrogliose prolifère sous forme de foyers, formant un réseau serré qui comprime peu à peu les éléments nerveux. Il s'agit en somme d'une sorte de tumeur analogue aux fibromes et aux lipomes multiples.

Les arguments invoqués en faveur de cette théorie sont

à vrai dire surtout négatifs. C'est parce que la cause provocatrice des accidents nerveux nous échappe le plus souvent que Strümpell admet qu'elle réside uniquement dans une disposition particulière du terrain sur lequel ils évoluent. La seule preuve qu'il apporte à l'appui de son opinion, c'est la coïncidence possible de la sclérose en plaques avec les malformations congénitales : il a rencontré l'hydromyélie dans deux cas. Le spina bifida a depuis été signalé par Klausner ; dans un cas de Schüller il y avait coïncidence de sclérose multiple et de microgyrie congénitale avec syringomyélie névroglique. Les faits de cet ordre restent néanmoins tout à fait exceptionnels et ne nous paraissent pas constituer un argument bien probant. Quant à l'idée d'une prolifération névroglique primitive elle ne nous paraît pas non plus très satisfaisante pour l'esprit. Comparer la sclérose en plaques aux fibromes et aux lipomes multiples c'est invoquer pour éclairer la pathogénie déjà obscure de la sclérose nerveuse, celle plus obscure encore des tumeurs. Et n'est-il pas étrange d'autre part de voir la névroglie, dont la prolifération déréglée est le fait primitif d'après Strümpell, n'atteindre jamais un développement suffisant pour modifier d'une façon notable la forme extérieure des régions qu'elle occupe, ou pour étouffer entièrement les éléments nerveux qu'elle enserme ? Il y a là une sorte de mesure dans le dérèglement qui nous paraît difficile à admettre. Si l'on ajoute à cela que la sclérose en plaques débute le plus souvent à l'âge adulte et par conséquent relativement tard pour une affection d'origine congénitale ; qu'elle est loin de présenter une évolution progressive mais qu'elle offre le plus souvent des arrêts

et des rémissions plus ou moins accentuées, on comprendra pourquoi nous ne pouvons accepter la théorie qui en fait une prolifération névroglique primitive, résultat d'une constitution spéciale apportée par le malade en naissant.

Il nous reste maintenant à exposer la théorie qui nous paraît renfermer la plus grande part de vérité. Elle est due, croyons-nous, à Furstner. Pour cet auteur la sclérose en plaques résulte d'une prédisposition tout à fait spéciale de l'arc cérébro-spinal, qui le rend incapable de résister aux attaques auxquelles il est journellement en butte. Sous l'influence des causes occasionnelles les plus diverses, parfois même par le simple fait de son fonctionnement, le système nerveux s'altère, subit une sorte d'usure, d'invalidité précoce suivant l'expression même de Fürstner, qui réalise les symptômes et les lésions anatomiques de la sclérose multiple.

Ce qui, en clinique, vient parler pour cette théorie, c'est la multiplicité des causes qui paraissent pouvoir engendrer la sclérose en plaques. Les infections sont celles sur lesquelles on a le plus insisté. Les idées de Pierre Marie ayant attiré l'attention sur elles, elles ont été recherchées attentivement et signalées surtout en France par un grand nombre d'auteurs. Mais à côté d'elles, comme nous l'avons vu, il y a place pour de nombreux autres facteurs. Les intoxications dans un petit nombre de cas, beaucoup plus souvent les traumatismes, le froid, les émotions, et surtout la grossesse, le surmenage, les préoccupations morales ont une influence incontestable. Comment comprendre que des causes aussi diverses puissent arriver

à un seul et même résultat : le développement des plaques scléreuses sur l'arc cérébro-spinal ? C'est qu'en réalité ces facteurs si différents les uns des autres n'interviennent pas par une action spécifique.

Ce n'est pas en permettant l'envahissement microbien du névraxe, en y déterminant des lésions traumatiques, on en l'adultérant de leurs toxines ou de leurs poisons qu'elles entraînent l'éclosion de la sclérose multiple. Mais le traumatisme, les infections, la grossesse aussi bien que le surmenage intellectuel ou physique viennent réclamer du système nerveux un effort inaccoutumé. Dans le traumatisme entrent en jeu non seulement l'ébranlement général de l'axe cérébro-spinal mais aussi l'émotion, le traumatisme psychique capable, comme on le sait, de déterminer des réactions nerveuses extrêmement intenses. Dans les infections, dans la grossesse, c'est encore par l'intermédiaire du système nerveux que se produisent les réactions thermiques, les modifications vaso-motrices ou sécrétoires, par lesquelles l'organisme lutte contre l'invasion microbienne ou s'adapte à ses nouvelles fonctions. Si l'on ajoute à cela que ces deux dernières causes peuvent venir troubler la nutrition générale, et altérer les milieux sanguins, on comprendra comment les éléments nerveux mal nourris et obligés de fournir un travail anormal pourront succomber à la tâche et subir une dégénérescence fonctionnelle et anatomique. Le fait essentiel qui domine dans l'étiologie de la sclérose en plaques, c'est donc celui d'un système nerveux atteint de débilité congénitale et soumis à l'influence des causes consomptives. Ces dernières peuvent faire défaut dans certains cas, c'est qu'alors les

malades ont apporté en naissant un axe cérébro-spinal si affaibli qu'il est incapable de résister au travail qu'exige de lui le fonctionnement normal de l'organisme.

La théorie de Fürstner rend donc aisément compte de l'action commune des causes si diverses qui marquent en clinique le début des accidents, et c'est là, croyons-nous, un argument très important en sa faveur. Cette action ne se borne pas en effet à la phase de début de la sclérose en plaques : elle se prolonge bien souvent pendant toute la durée de l'affection et vient lui imposer une évolution clinique spéciale.

Si dans certains cas les accidents s'aggravent lentement et progressivement jusqu'à la mort, il est beaucoup plus fréquent de les voir évoluer par poussées entre lesquelles la maladie reste stationnaire ou subit une régression plus ou moins nette. Cette évolution par à-coups, sur laquelle Gilbert Ballet a particulièrement attiré l'attention, est le plus souvent réglée par l'intervention de causes analogues à celles qui ont marqué le début de l'affection. Une sclérose multiple s'est montrée à la suite d'un accouchement ; de nouvelles grossesses déterminent l'aggravation de la maladie qui reste stationnaire dans l'intervalle. Telle est une forme clinique fréquemment observée et dont les cas d'Eichhorst et de Max Schüller fournissent des exemples très nets. Il semble que le système nerveux ait une résistance suffisante pour fournir au fonctionnement normal de l'organisme mais qu'il succombe à l'effort que demande la gestation,

Dans d'autres cas la vitalité de l'axe cérébro-spinal est plus grande ; trop faible pour supporter sans dommage l'action des causes débilitantes que nous avons citées plus

haut, il est assez fort pour réparer les pertes subies, lorsque ces causes ont cessé d'agir. On voit alors des améliorations, de véritables rémissions se produire entre les diverses phases de la maladie. Un homme que nous avons eu occasion d'observer fut pris de faiblesse des jambes et de troubles de l'équilibre à la suite d'une chute sur les reins. Les accidents, tout d'abord trop légers pour l'obliger à abandonner son métier assez dur, cependant d'employé de chemin de fer, s'accrochèrent au bout d'un an et demi sous l'influence de fatigues. Le repos aidé de quelques massages amena rapidement une guérison presque complète. Mais dès que le malade voulut recommencer à travailler et qu'il s'exposa de nouveau au froid et aux fatigues, les troubles de la marche reparurent. Ils cédèrent une fois encore à un séjour à l'hôpital. Mais cette fois il suffit de quelques courses un peu trop prolongées pour faire réparaître les accidents qui s'accompagnèrent de tremblement intentionnel, réalisant alors le tableau d'une sclérose en plaques typique.

Ces faits nous font comprendre l'existence de rémissions plus ou moins prolongées, et même de guérison. Si en effet les poussées successives de la maladie sont dues à l'intervention de causes occasionnelles, et si le système nerveux est susceptible de retrouver son intégrité lorsqu'elles ont disparu, on conçoit que les malades puissent retrouver la santé de façon temporaire ou définitive lorsqu'ils sont soustraits pour un temps ou pour toujours à l'action des influences nocives.

Cette notion de guérison est extrêmement importante au point de vue pronostic. Charcot avait déjà signalé la pos-

sibilité d'une terminaison favorable. Pierre Marie ne la croit pas exceptionnelle. Il considère comme des cas de sclérose en plaques curable ces accidents nerveux passagers, ce tremblement intentionnel, ces troubles de la parole que l'on voit parfois se développer à la période d'état ou pendant la convalescence des maladies infectieuses et dont nous avons déjà parlé. On voit de suite que dans la théorie de Fürstner ces accidents sont dus à la dégénérescence passagère à l'occasion d'une infection d'un système nerveux affaibli mais susceptible de reprendre son fonctionnement normal lorsque l'organisme cesse de lui demander un travail exceptionnel. Malgré leur guérison, ces malades sont toujours en état d'imminence morbide, et si l'on ne voit pas se développer chez eux de nouveaux accidents c'est que les circonstances les maintiennent à l'abri des influences nocives.

Ainsi la théorie de la débilité congénitale explique très nettement l'évolution et les formes cliniques de la sclérose en plaques. Le fait essentiel est la dégénérescence, l'épuisement rapide de l'axe cérébro-spinal et il semble bien que ce manque de résistance, cette fatigabilité anormale soit décelable en clinique par certains symptômes. Claude et Egger ont en effet signalé à la Société de Neurologie des faits qui nous paraissent tout particulièrement intéressants. Ils ont montré par l'étude de 22 cas qu'on observait presque toujours une fatigabilité extrêmement rapide des muscles, aussi bien au membre supérieur qu'au membre inférieur. Si l'on demande à un malade de répéter un certain nombre de fois le même effort, on est frappé de voir que sa force, à peu près normale au début, s'épuise

avec une rapidité extrême et devient bientôt presque nulle. Cet épuisement est d'origine nerveuse et ne peut pas être mis sur le compte du muscle. Celui-ci conserve en effet sa contractilité électrique normale et ne présente pas trace de réaction myasthénique. Il s'agit donc d'un affaiblissement rapide de l'influx nerveux auquel les auteurs donnent le nom de réaction myélasthénique pour bien indiquer que la moelle seule est en jeu. Il existe de même dans le territoire sensitif une réaction d'épuisement rapide que l'on peut mettre en évidence en explorant à l'aide du diapason la sensibilité osseuse ou la sensibilité spéciale de la VIII<sup>e</sup> paire. La vibration du diapason est perçue seulement pendant un laps de temps beaucoup plus court que chez les sujets normaux. Quant à la sensation auditive, qu'elle atteigne le limaçon par transmission aérienne ou par transmission osseuse, sa durée est aussi très notablement raccourcie : le diapason cesse d'être entendu au bout de trois à quinze secondes alors que normalement il est perçu pendant soixante secondes en moyenne. Cette réaction d'épuisement rapide nous paraît très intéressante à noter : elle traduit sous sa forme motrice ou sensitive la fatigabilité anormale des centres nerveux ; elle montre que ceux-ci sont incapables de soutenir un effort et sont frappés d'une dégénérescence fonctionnelle et organique.

Nous avons vu d'ailleurs que dans certains cas la sclérose en plaques consécutive] à un traumatisme ou à un refroidissement local pouvait débiter par des accidents limités à la région atteinte. Lorsque le surmenage est en cause, les muscles les plus fatigués sont le plus souvent les premiers pris.

La théorie de Fürstner ne vient-elle pas aisément expliquer comment la dégénérescence de l'axe cérébro-spinal commence dans les points que les circonstances ont plus particulièrement exposés au surmenage et à l'épuisement?

L'observation clinique nous semble donc favorable à la théorie de Fürstner, en est-il de même de l'anatomie pathologique?

Le fait initial est pour Fürstner la disparition de la gaine de myéline. Celle-ci se fragmente et subit une dégénérescence granuleuse.

Les altérations des vaisseaux sont secondaires, et consécutives au travail fait par l'organisme pour résorber et éliminer les déchets de la myéline. La prolifération névroglique vient en dernier lieu seulement combler les vides laissés par les éléments disparus. Nous ne nous dissimulons pas que cet enchainement des lésions n'est qu'une hypothèse ; il nous semble néanmoins qu'elle peut s'accorder avec l'aspect qu'offrent les coupes histologiques et qu'elle ne renferme pas d'invraisemblance.

L'influence trophique du cylindraxe sur la gaine de myéline est bien connue depuis les nombreux travaux qui ont été publiés sur les sections nerveuses. Son affaiblissement traduisant l'insuffisance fonctionnelle de la cellule nous paraît pouvoir rendre compte de la dégénérescence myélinique. Quant à la distribution en foyers elle pourrait peut-être s'expliquer par la disposition spéciale des vaisseaux médullaires. On sait en effet que ceux-ci sont très irrégulièrement distribués dans la substance nerveuse et que les différentes régions de la moelle sont très

inégalement irriguées. La nutrition de la myéline dépendant à la fois de l'action trophique du cylindraxe, et de la richesse de l'afflux sanguin, la dégénérescence ne se produirait que là où le défaut simultané de ces deux facteurs viendrait créer un point particulièrement faible. L'absence habituelle de lésions dans les zones irriguées par les artères médullaires antérieures les plus volumineuses en général plaide sans doute en faveur de cette façon de voir.

Toutes ces hypothèses sur le mode de production des plaques scléreuses manquent, nous l'avouons de preuves précises et nous ne nous faisons aucune illusion sur leur valeur. Si nous les avons apportées ici ce n'est pas à titre de preuves ; c'est à la clinique et non à l'anatomie pathologique que nous avons demandé des arguments. Il nous a semblé cependant utile de montrer que cette conception ne se heurtait pas à des impossibilités anatomiques absolues et que l'aspect des lésions, sans pouvoir être invoqué en sa faveur, peut néanmoins être expliqué par elle.

La théorie de Fürstner nous paraît donc être celle qui contient la plus grande part de vérité. Il nous reste à nous demander comment s'explique cette diminution de la résistance nerveuse, cette débilité congénitale de l'axe cérébro-spinal. L'hérédité joue sans doute un grand rôle dans sa production. Dans un nombre assez considérable de cas, son influence se laisse saisir en clinique : les malades sont issus de nerveux ou de parents atteints de tares physiologiques. Il n'en est pas moins vrai que bien souvent aussi on ne retrouve rien d'analogue dans les antécédents des malades. Faut-il admettre dans ces cas un affaiblissement passager,

un épuisement momentané des géniteurs retentissant sur le développement de l'enfant ? On sait qu'en dehors de la constitution générale des parents, leur état de santé, au moment même de la conception, est susceptible d'influer sur l'évolution des germes. Les différences de vigueur parfois si marquées que l'on peut observer entre des frères en est une preuve manifeste. Peut être aussi pourrait-on invoquer un trouble de la santé maternelle pendant la gestation ? Il est possible que ces causes interviennent dans certains cas. Mais il est des faits où une toute autre explication nous paraît plausible. Ce sont ceux où l'on trouve à l'origine de la sclérose en plaques des fatigues ou des excès de toutes sortes, des grossesses répétées, des infections multiples. Il nous semble que la répétition de ces causes, en demandant au système nerveux effort sur effort, doit finir par triompher de sa résistance, même s'il n'est frappé d'aucune tare congénitale. Aussi croyons-nous qu'il y a lieu d'élargir la théorie de Fürstner et de faire place à côté de la dégénérescence congénitale à une dégénérescence acquise.

La sclérose en plaques est donc pour nous le résultat de l'épuisement du système nerveux : celui-ci peut se produire sous l'influence de causes occasionnelles légères chez des malades prédisposés : il peut être créé de toutes pièces chez des sujets antérieurement sains par la répétition ou la violence des efforts demandés à l'axe cérébro-spinal. Les symptômes cliniques répondent donc à la dégénérescence congénitale ou acquise des éléments nerveux.

## OBSERVATIONS (1)

### OBSERVATION I

D... Alphonse, âgé de trente-six ans, employé de commerce, entré le 15 janvier 1907 à la Salpêtrière, salle Bouvier, n° 16.

*Antécédents héréditaires.* — Père éthylique (a été perdu de vue).

Mère morte tuberculeuse.

Marié à vingt-huit ans avec une femme bien portante. A eu deux enfants dont l'aînée est atteinte de crises comitiales.

*Antécédents personnels.* — Aucune maladie à signaler. Le malade a fait trois ans de service militaire dans l'Algérie salubre, mais n'a pas eu de fièvres.

Il y a deux ans, le malade était soumis à un travail absorbant, avait des préoccupations multiples. Il toussait et maigrissait et semble avoir fait à ce moment une poussée de bacillose dont on retrouve la trace au sommet droit.

C'est vers ce moment, en juin 1905, qu'il fut pris de troubles oculaires : il y eut d'abord trouble de la vision, puis diplopie.

En septembre 1905, la jambe gauche s'affaiblit et, depuis, les deux jambes sont devenues peu à peu faibles et raides.

---

1. Toutes ces observations ont été recueillies dans le service de M. le professeur Raymond : l'étude des accidents nerveux avait été faite avant que nous ayons examiné les malades sauf pour observation III, la seule partie qui nous soit personnelle est donc celle qui concerne l'état des fonctions générales, l'élimination du bleu de méthylène et l'examen du sang.

En novembre, les doigts des deux mains deviennent maladroits, et le bras gauche s'affaiblit. Ces troubles persistent jusqu'à l'entrée du malade à l'hôpital en janvier 1907.

A ce moment on constate :

1° Paraplégie spasmodique légère avec réflexes exagérés, clonus et signe de Babinski. Démarche cérébello-spasmodique ;

2° Ataxie et tremblement intentionnel aux deux membres supérieurs ;

3° Nystagmus très net, atrophie papillaire bilatérale.

Le diagnostic de sclérose en plaques est évident.

L'état général est bon : pas d'amaigrissement notable en ce moment.

Fonctions digestives normales : appétit bon, digestions faciles, selles régulières.

Le foie mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire : la rate est appréciable sur deux travers de doigt environ.

Pouls régulier à 80.

Tension artérielle 18.

Premier bruit du cœur sourd un peu roulé, deuxième bruit légèrement claqué à l'aorte.

Au sommet droit en avant, submatité très nette, exagération des vibrations, inspiration très affaiblie, expiration prolongée, quelques craquements secs après la toux.

A gauche en arrière submatité avec respiration très affaiblie.

Fonctions urinaires en apparence normales.

*Examen des urines*

Quantité. . . . . 1 litre

Densité. . . . . 1, 030

Réaction. . . . . acide

Urée 23 grammes par litre et par jour.

Phosphates. 2 gr. 56

Chlorures 12 grammes

Ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Indican en assez fortes proportions.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale.

Élimination du bleu de méthylène : début et durée normales.  
intensité très faible, élimination intermittente.

*Examen du sang*

Hémoglobine. . . . . 12 1/2

Globules rouges. . . . . 5. 220.000

Globules blancs . . . . . 8.000

Hémolyse normale : début à 42, hémolyse totale à 32.

*Pourcentage leucocytaire*

Polynucléaires. . . . . 60

Grands mononucléaires. . . . . 7

Moyens mononucléaires. . . . . 9

Lymphocytes. . . . . 18

Eosinophiles. . . . . 6

Chez ce malade que nous avons pu suivre depuis septembre 1907 jusqu'à janvier 1908 l'examen du sang a toujours montré une composition identique.

## OBSERVATION II

G... Louis, âgé de trente ans, employé de chemin de fer, entré le 30 novembre 1907 salle Prus, n° 11 à la Salpêtrière.

*Antécédents héréditaires.* — Père mort à quarante-cinq ans, tuberculeux. Mère âgée de soixante-deux ans, bien portante, 4 frères et 1 sœur également bien portants.

*Antécédents personnels.* — Pas de maladie dans la première enfance. A quinze ans, scarlatine grave, mais qui guérit sans laisser de traces. Rien d'autre à signaler.

A vingt-quatre ans, chute sur les reins en sautant d'un train en marche : à la suite, violentes douleurs lombaires durant quinze jours, n'obligeant pas cependant le malade à interrompre son service. Depuis cette chute, les jambes sont moins solides, l'équilibre moins assuré. Le malade continue cependant sans grande gêne son métier d'employé de chemin de fer pendant dix-huit mois.

A vingt-cinq ans et demi, apparaissent de la raideur des jambes et du tremblement de tout le corps pendant la marche qui devient bientôt impossible sans canne.

Sous l'influence de massages, une amélioration notable survient, mais pendant l'hiver 1906-1907, le malade employé comme veilleur de nuit dans un chantier en construction s'expose au froid et aux fatigues, la marche devient plus difficile, les chutes fréquentes. A la suite de l'une d'elles, plaie suppurée du genou gauche qui oblige le malade à entrer à l'hôpital

Pasteur. Il vient de là à la Salpêtrière en avril 1907. Après une nouvelle amélioration survenue vers la fin de juin, le malade va passer l'été à la campagne et tout allait bien, lorsqu'à la fin de novembre il est pris brusquement d'un tremblement très intense qui l'oblige à solliciter de nouveau son admission à la Salpêtrière.

A ce moment (30 novembre 1907) on constate :

1° Paraplégie spasmodique avec exagération des réflexes, signes de Babinski et d'Oppenheim, clonus du pied bilatéral. Démarche spasmodique et légèrement titubante, s'accompagnant d'oscillations et de tremblement généralisé à tout le corps :

2° Léger tremblement intentionnel dans les mouvements délicats, très apparent dans l'écriture.

3° Nystagmus très net. Légère parésie du droit supérieur à droite. Réflexes pupillaires normaux. Décoloration partielle des deux pupilles, plus accentuée à gauche.

Pas de troubles sensitifs.

Le diagnostic de sclérose en plaques est évident.

Les fonctions générales semblent à première vue s'accomplir normalement, l'embonpoint est conservé, la face pleine et colorée.

L'examen somatique révèle que :

Les fonctions digestives s'accomplissent normalement, l'appétit est conservé, les digestions bonnes. Constipation légère : indicanurie très marquée.

Le foie mesure 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate est appréciable sur deux travers de doigt.

Aux poumons : emphysème généralisé avec dilatation du thorax, inspiration humée, expiration prolongée.

Pouls fort et régulier, 56 pulsations par minute.

Tension artérielle, 15.

A l'auscultation du cœur, roulement diastolique, dédoublement intermittent du second bruit, accentuation du deuxième bruit pulmonaire indiquant un rétrécissement mitral, d'origine vraisemblablement scarlatineuse.

Léger degré de pollakiurie sans polyurie: le malade urine deux ou trois fois chaque nuit. Pas de cystite.

*Examen des urines*

|                                         |           |            |              |
|-----------------------------------------|-----------|------------|--------------|
| Quantité. . . . .                       | 1.450     | grammes    |              |
| Densité. . . . .                        | 1.025     |            |              |
| Réaction. . . . .                       | alcaline. |            |              |
| Urée. . . . .                           | 20 gr.    | par litre. | 29 par jour. |
| Chlorures. . .                          | 14 gr. 02 | »          | 20,59 »      |
| P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> . . . . . | 1 gr. 29  | »          | 1,87 »       |

Ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Indican abondant.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale (apparition du sucre au bout d'une demi-heure, persistance pendant deux heures, disparition).

Elimination provoquée du bleu de méthylène: début normal, durée trente-six heures, intensité faible, intermittences au nombre de trois.

*Examen du sang*

|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Hémoglobine. . . . .   | 12        |
| Globules rouges. . . . | 4.570.000 |
| Globules blancs. . . . | 5.120     |

*Pourcentage leucocytaire*

|                              |    |
|------------------------------|----|
| Polynucléaires. . . . .      | 60 |
| Grands mononucléaires. . . . | 8  |
| Moyens mononucléaires. . .   | 15 |
| Lymphocytes. . . . .         | 15 |
| Eosinophiles. . . . .        | 2  |

Hémolyse normale (procédé de Vaquez et Ribierre), début 42, hémolyse totale 36.

Ce malade a été suivi pendant quatre mois au point de vue de l'équilibre leucocytaire : les résultats ont toujours été les mêmes.

OBSERVATION III

G..., âgé de vingt-sept-ans, employé de bureau, entre à la Salpêtrière, salle Prus, n° 12, le 29 novembre 1907.

*Antécédents héréditaires.* — Père et mère arthritiques (sciatique, rhumatismes).

*Antécédents personnels.* — A cinq ans, rougeole, coqueluche, entérite.

Toujours nerveux et impressionnable, le malade n'a cependant jamais eu de crises de nerfs.

Début de la maladie actuelle en juin 1904, à la suite d'émotions d'ordre passionnel, par une sensation de constriction thoracique.

En février 1905, douleurs dans les jambes qui disparaissent en quelques jours pour faire place à l'anesthésie de toute la

partie sous-ombilicale du corps, frappant également la sensibilité superficielle et la sensibilité profonde.

En avril 1905, disparition de l'anesthésie aux membres inférieurs, mais elle se montre aux membres supérieurs, avec troubles de la sensibilité profonde et perte du sens stéréognostique. En même temps crampes dans les doigts de la main droite empêchant le malade d'écrire.

Tous ces phénomènes s'amendent vers la fin de novembre 1904, et jusqu'en janvier 1906, l'état du malade est satisfaisant. A cette époque, à la suite d'une chute sur le siège, hémiparésie droite avec perte de la sensibilité profonde et du sens stéréognostique des deux côtés : puis peu à peu se constitue le tableau clinique que nous constatons en novembre 1907.

1° Paraplégie spasmodique avec exagération des réflexes, clonus et signe de Babinski. La station debout ne peut être maintenue à cause des oscillations du corps. La marche est possible avec un appui, elle est spasmodique et titubante ;

2° Parésie du membre supérieur droit, ataxie des deux côtés avec tremblement intentionnel léger ;

3° Troubles très accentués de la sensibilité articulaire aux quatre membres avec perte du sens stéréognostique ;

4° Nystagmus très net ; pupilles normales, décoloration des papilles des deux côtés ; scotome central pour le vert.

Diagnostic de sclérose en plaques évident.

La santé générale paraît bonne, léger amaigrissement dans ces derniers temps au dire du malade.

L'appétit est bon, les digestions faciles, quelquefois cependant pituites matinales. Constipation légère : indicanurie très nette.

Le foie mesure 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire : la rate est normale.

Pouls régulier à 92.

Tension artérielle 12 1/2.

Bruits du cœur nets et bien frappés.

Au sommet droit submatité avec exagération des vibrations, inspiration faible, expiration prolongée. Ces signes joints à l'amaigrissement, à l'abaissement de la tension artérielle, à l'instabilité du pouls qui s'accélère au moindre effort, indiquent l'existence d'une bacillose du sommet droit. Le malade ne crache pas et le bacille de Koch n'a pu être recherché.

Fonctions urinaires en apparence normales. L'examen des urines donne :

|                                         |                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| Quantité . . . . .                      | 580 gr.                             |
| Densité . . . . .                       | 1.027                               |
| Réaction . . . . .                      | alcaline                            |
| Urée . . . . .                          | 23 gr. par litre 15 gr. 64 par jour |
| Chlorures . . . . .                     | 12 gr. . . . . 6 96 —               |
| P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> . . . . . | 1.66 . . . . . 0 96 —               |

Ni albumine ni sucre ni urobiline.

Indicanurie très marquée.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale (début une demi-heure : durée trois heures).

Élimination du bleu de méthylène, début normal, intensité moyenne, durée quatre jours, intermittences régulières chaque jour.

*Examen du sang*

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Hémoglobine. . . . .      | 12 1/2    |
| Globules rouges . . . . . | 4.670.000 |
| Globules blancs. . . . .  | 4.000     |

*Pourcentage leucocytaire*

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Polynucléaires. . . . .       | 54 |
| Grands mononucléaires . . . . | 15 |
| Moyens mononucléaires. . . .  | 18 |
| Lymphocytes . . . . .         | 10 |
| Eosinophiles . . . . .        | 3  |

Résistance globulaire normale, début de l'hémolyse 46, hémolyse totale 32.

Nous n'avons pu pratiquer que deux fois l'examen du sang, le malade ayant quitté la Salpêtrière.

OBSERVATION IV

F..., âgé de quarante-quatre ans, entré à la Salpêtrière, salle Prus n° 16, le 15 juillet 1906.

*Antécédents héréditaires.* — Rien à noter.

*Antécédents personnels.* — Fièvres intermittentes en Algérie à l'âge de vingt-six ans. Il y a eu à cette époque des troubles dyspeptiques très intenses.

En 1896 chute d'une échelle de 3 mètres de haut. Rentre chez lui en état de bonne santé apparente : mais dans la soirée

il sort pour acheter du café, et perd tout d'un coup complètement la notion de ce qui se passe. Il est relevé à 1.500 mètres de chez lui sans connaissance et transporté à Beaujon où l'on constate une hémiplegie droite avec troubles mentaux qui nécessitent son transfert à Sainte-Anne.

Envoyé à Villejuif il y séjourne jusqu'en juin 1906. Pendant ce séjour apparaissent du tremblement intentionnel du côté droit et du nystagmus.

En décembre 1906 il entre à la Salpêtrière et on constate l'existence de troubles de l'équilibre avec démarche tabétospasmodique ; de tremblement intentionnel très marqué avec incoordination à droite, d'exagération des réflexes sans signe de Babinski ni d'Oppenheim.

Le diagnostic porté est celui de sclérose en plaques à forme hémiplegique.

Homme de forte corpulence, d'aspect robuste, atteint de calvitie très marquée.

L'appétit est conservé, les digestions et les selles sont régulières.

Foie petit ne mesurant que deux travers de doigt sur la ligne mamelonnaire.

Rate perceptible sur quatre travers de doigt.

Poumons normaux.

Au cœur le premier bruit est précédé par intermittences d'un roulement présystolique; le deuxième bruit est dédoublé également d'une manière intermittente.

Pouls : 64, régulier et bien frappé.

Tension artérielle : 14 1/2.

Le malade présente de la pollakiurie sans polyurie ; il urine quatre ou cinq fois par nuit.

*Examen des urines*

Quantité. . . . . 1 litre  
Densité . . . . . 1028  
Réaction. . . . . alcaline

Urée. . . . . 29 gr. par litre et par jour  
Phosphates . . . 2 gr. —  
Chlorures. . . . 14 gr. —

Ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale (Début, demi-heure ; durée, trois heures).

Élimination provoquée du bleu de méthylène : début normal, durée : cinquante-deux heures, intensité très faible ; intermittences (trois).

*Examen du sang*

Hémoglobine. . . . . 14  
Globules rouges . . . . 5.000.000  
Globules blancs . . . . . 8.000

Résistance globulaire normale. (Début de l'hémolyse à 42, hémolyse totale à 36).

*Pourcentage leucocytaire*

Polynucléaires. . . . . 72  
Grands mononucléaires. . . . . 5  
Moyens mononucléaires. . . . . 11  
Lymphocytes . . . . . 10  
Eosinophiles. . . . . 2

Nous avons suivi pendant cinq mois l'état du sang de ce malade sans observer de modification notable.

## OBSERVATION V

M... Albertine, âgée de trente-cinq ans, couturière. Entrée à la Salpêtrière, salle Charcot, n° 15, le 5 juin 1906.

*Antécédents héréditaires.* — Rien à noter. Parents morts alors que la malade était en bas âge.

*Antécédents personnels.* — Bonne santé dans l'enfance. Réglée à quatorze ans assez régulièrement. Mariée à dix-neuf ans, a une fille de quatorze ans. Pas d'autre enfant, pas de fausse couche. L'accouchement a été facile, sans infection.

Depuis l'âge de quinze ans, crises d'hystérie qui ont cessé au moment de son mariage.

Il y a quatre ans, à la suite d'une grande contrariété, grande crise de nerfs, suivie d'un état de dépression mentale avec idées de suicide.

En juillet 1903, à la suite d'une grande crise de nerfs, hémiplegie droite qui rétrocede à peu près complètement en un mois.

Au mois de mars suivant, sans crise nerveuse, on constate que la faiblesse du côté droit reparaît avec tous les signes d'une hémiplegie organique, exagération des réflexes, trépidation spinale, etc., signe de Babinski.

Il y a un nystagmus latéral très net.

A ces signes s'ajoutent en octobre 1906 une incoordination très nette avec tremblement intentionnel du bras gauche.

La parole est lente et monotone sans être scandée ni explosive.

Il existe donc une sclérose en plaques à forme hémiplegique.

L'embonpoint et l'état général sont conservés.

L'appétit est bon, les digestions faciles : cependant il y a souvent le matin des pituites et la malade rend des glaires filants.

Constipation habituelle.

Le foie paraît basculé en arrière, sa matité est de trois travers de doigt en avant, mais à la base droite la sonorité pulmonaire descend beaucoup moins bas qu'à gauche sans qu'il y ait de lésions pleurales.

Rate appréciable sur deux travers de doigt environ.

Emphysème pulmonaire généralisé.

Pouls régulier bien frappé à 80.

Tension artérielle : 15.

Matité cardiaque normale, premier bruit roulé à la pointe, second bruit claqué à la base.

Pas de troubles urinaires apparents.

#### *Examen des urines*

|                                         |                  |
|-----------------------------------------|------------------|
| Quantité. . . . .                       | 1 litre          |
| Densité . . . . .                       | 1028             |
| Réaction. . . . .                       | acide            |
| Urée. . . . .                           | 12 gr. par litre |
| Chlorures. . . . .                      | 9 »              |
| P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> . . . . . | 1 gr. 84 »       |

Ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Indican en assez forte proportion.

Pas de glycosurie alimentaire.

Pas de troubles de la glycosurie phloridzique (Début, demi-heure, durée deux heures).

L'élimination provoquée du bleu de méthylène donne : début huit heures après l'injection, intensité très faible, forme polycyclique, durée quarante-huit heures.

*Examen du sang*

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Hémoglobine. . . . .      | 10,5      |
| Globules rouges . . . . . | 5.500.000 |
| Globules blancs . . . . . | 8.000     |

Résistance globulaire : début de l'hémolyse au tube 42. La limite inférieure n'a pu être précisée.

*Pourcentage leucocytaire*

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Polynucléaires . . . . .        | 60,5 |
| Grands mononucléaires . . . . . | 7    |
| Moyens mononucléaires . . . . . | 16   |
| Lymphocytes. . . . .            | 16   |
| Eosinophiles . . . . .          | 0,5  |

Plusieurs examens pratiqués d'octobre 1907 à janvier 1908 ont toujours donné des résultats identiques.

OBSERVATION VI

G. femme C..., âgée de quarante-deux ans, couturière, entrée le 25 avril 1907 à la Salpêtrière, salle Charcot, n° 8.

*Antécédents héréditaires.* — Mère morte cardiaque à cinquante-quatre ans, aurait eu la même maladie ? Père mort à trente-six ans, d'un accident. Un frère mort tuberculeux à vingt-six ans.

Mari bien portant : une fille de vingt-trois ans bien portante.

*Antécédents personnels.* — Rougeole à huit ans.

Réglée à treize ans toujours régulièrement.

La maladie aurait débuté au dire de sa fille par de la titubation en 1894. En tous cas rien de bien net jusqu'en 1900.

Au mois de janvier 1900, grippe durant six semaines, la malade garde le lit avec une asthénie marquée, de la céphalée, pas de bronchite ni de diarrhée.

Pendant la convalescence elle s'aperçoit qu'elle bredouille, puis apparaît une fatigabilité très rapide des jambes quand elle marche.

En 1902, narcolepsie pendant un an, sommeil invincible durant vingt-trois heures sur vingt-quatre. Lorsque cesse cet état apparaissent des troubles de la marche (perte de l'équilibre, titubation), de la maladresse des mains de la diplopie dans le champ visuel gauche et peu à peu se constitue le tableau clinique suivant (juin 1905).

1° Spasmodicité légère des membres inférieurs, sans signe de Babinski mais avec exagération des réflexes ;

2° Incoordination et tremblement intentionnel léger aux membres supérieurs ;

3° Nystagmus et diplopie par paralysie des deux droits externes ;

4° Démarche cérébello-spasmodique. En 1906, on note le même tableau clinique plus une hémianesthésie droite aux sensibilités superficielle et profonde.

Le tableau ne s'est pas modifié en novembre 1907.

La malade est légèrement amaigrie, mais jouit encore d'une santé générale relativement bonne malgré quelques accidents dyspnéiques dont nous trouverons la raison au niveau du cœur.

Appétit conservé, digestions faciles, mais constipation assez accentuée.

Le foie paraît petit, sa matité ne dépassant pas deux travers de doigt : la rate est normale.

Rien à noter du côté des poumons.

Pouls petit légèrement irrégulier, à 120.

Tension artérielle 23.

L'auscultation du cœur révèle une arythmie légère et une accentuation très marquée du deuxième bruit pulmonaire. Il y a une myocardite encore peu accentuée.

Les urines sont claires et il n'y a ni polyurie ni pollakiurie.

#### *Examen des urines*

|               |         |
|---------------|---------|
| Quantité..... | 725 gr. |
| Densité ..... | 1.030   |
| Réaction..... | acide   |

Urée, 12 grammes par litre, 9 grammes par jour.

Chlorures 10 grammes par litre 7 gr. 50 par jour.

P<sup>2</sup>O<sup>5</sup> 2 gr. 4 par litre 1,8 par jour.

Ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Indican très abondant.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale. (Début une demi heure durée deux heures.)

Élimination provoquée du bleu de méthylène. Début n'a pu être apprécié, la malade n'ayant pu uriner qu'au bout de trois heures : intensité faible, durée cinquante heures, forme intermittente.

*Examen du sang*

|                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Hémoglobine.....                                                                                             | 10        |
| Globules rouges.....                                                                                         | 5.460.000 |
| Globules blancs.....                                                                                         | 8.000     |
| Résistance globulaire, hémolyse légère à 46, totale à 40<br>(solution mère de chlorure de sodium à 0,70 0/0. |           |

*Pourcentage leucocytaire*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Polynucléaires.....        | 64 |
| Grands mononucléaires..... | 8  |
| Moyens mononucléaires..... | 12 |
| Lymphocytes.....           | 15 |
| Eosinophiles.....          | 1  |

Le sang suivi pendant cinq mois a toujours gardé le même équilibre leucocytaire.

OBSERVATION VII

S. femme C..., âgée de trente-deux ans, ménagère, entrée à la Salpêtrière, salle Charcot n° 17 le 28 février 1906.

*Antécédents héréditaires.* — Père et mère alcooliques. Une sœur morte à deux mois. Autres frères et sœurs bien portants.

*Antécédents personnels.* — Rougeole à dix ans.

Réglée à quatorze ans, toujours régulièrement.

Deux accouchements faciles : enfants bien portants.

En septembre 1904 à la suite de surmenage avec alimenta-

tion insuffisante apparaît une faiblesse des jambes avec titubation pendant la marche qui devient bientôt impossible.

Abandonnée en 1906 par son mari, la malade présente des troubles mentaux qui la font admettre salle Clozel et Boyer, mais qui disparaissent bientôt.

En septembre 1906 on constate une parésie des membres inférieurs avec réflexes forts, sans clonus, et avec réflexe plantaire indifférent. La démarche est cérébello-spasmodique. Il y a un peu d'incoordination des membres supérieurs sans tremblement intentionnel. La parole est scandée. Nystagmus léger avec parésie du droit externe à droite.

On porte le diagnostic de sclérose en plaques.

L'état général de la malade semble excellent. Embonpoint conservé, teint coloré, aspect robuste.

Appétit conservé, digestions faciles, mais constipation très accentuée.

Le foie et la rate sont normaux.

Rien à noter du côté des poumons.

Le pouls est régulier et bien frappé à 72.

Tension artérielle 15.

A l'auscultation du cœur, accentuation du deuxième bruit aortique à la base.

Les fonctions urinaires semblent s'accomplir normalement.

#### *Examen des urines*

|                   |         |
|-------------------|---------|
| Quantité. . . . . | 750 gr. |
| Densité . . . . . | 1028    |
| Réaction. . . . . | acide   |

|                                         |           |            |           |          |
|-----------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|
| Urée. . . . .                           | 48 gr. 25 | par litre, | 11 gr. 68 | par jour |
| Chlorures. . .                          | 48 gr. 20 | »          | 11 gr. 65 | »        |
| P <sup>2</sup> O <sup>5</sup> . . . . . | 0 gr. 99  | »          | 0 gr. 74  | »        |

Ni albuminurie, ni sucre, ni urobiline.

Pas de glycosurie alimentaire.

Glycosurie phloridzique normale (Début de mi-heure, durée deux heures.)

Indicanurie très notable.

Epreuve de l'élimination du bleu. Début retardé (trois heures), intensité faible, durée trente-six heures. Forme polycyclique.

### *Examen du sang*

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Hémoglobine . . . . .     | 9.5       |
| Globules rouges. . . . .  | 5.030.000 |
| Globules blancs . . . . . | 5.200     |

Résistance globulaire : hémolyse légère 46, nette 44, totale 32.

Mêmes résultats avec les hématies déplasmatisées.

### *Pourcentage leucocytaire*

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Polynucléaires. . . . .         | 52   |
| Grands mononucléaires . . . . . | 7,3  |
| Moyens mononucléaires . . . . . | 16,6 |
| Lymphocytes. . . . .            | 24   |
| Eosinophiles . . . . .          | 0    |

## OBSERVATION VIII

M... Mathilde, âgée de trente-cinq ans, blanchisseuse, entrée à la salpêtrière salle Cruveilhier n° 4, le 9 mars 1904.

*Antécédents héréditaires.* — Père mort cardiaque à soixante-treize ans. Mère bien portante, 12 frères et sœurs, 6 garçons morts en bas âge, 1 fille morte de convulsions 4 sœurs bien portantes, 2 plus âgées, 2 plus jeunes que la malade.

*Antécédents personnels.* — Convulsions à un an, rougeole à neuf ans.

Réglée à quatorze ans, toujours régulièrement.

La malade a un enfant âgé de neuf ans bien portant, l'accouchement a été facile sans infection. Pas d'autre enfant, pas de fausses couches.

En 1900, douleur rhumatismale de l'épaule gauche durant une dizaine de jours.

En 1903 la raideur des jambes fait son apparition et augmente progressivement.

Février 1904. — Les bras, surtout le gauche, se prennent à leur tour et deviennent maladroits.

Examinée en décembre 1906, elle présente une paraplégie spasmodique avec tremblement intentionnel et incoordination légère des membres supérieurs.

Nystagmus, légère difficulté à retenir l'urine, un peu de cystite due à des sondages antérieurs nécessités par la rétention d'urine.

Octobre 1907. — Signes caractéristiques de sclérose en plaques avec paraplégie confinant la malade au lit, et s'accompagnant d'une incontinence de l'urine par cystite.

Malgré la gravité des lésions nerveuses, l'état général est assez bien consacré.

Appétit bon : digestions et selles régulières.

Le foie mesure 7 centimètres  $1\frac{1}{2}$  sur la ligne mamelonnaire.

La rate est perceptible sur deux travers de doigt.

Pas de lésions pulmonaires.

Pouls régulier à 90.

Tension artérielle  $14\frac{1}{2}$ .

Bruits du cœur bien frappés, deuxième bruit aortique un peu claqué.

Les urines ne peuvent être recueillies à cause de l'incontinence et de la cystite.

#### *Examen du sang*

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Hémoglobine. . . . .     | 44        |
| Globules rouges. . . . . | 4.220.000 |
| Globules blancs. . . . . | 6.800     |

#### *Pourcentage leucocytaire*

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Polynucléaires . . . . .        | 67 |
| Grands mononucléaires . . . . . | 11 |
| Moyens mononucléaires . . . . . | 12 |
| Lymphocytes. . . . .            | 9  |
| Eosinophiles . . . . .          | 1  |

#### OBSERVATION IX

B..., âgée de trente-trois ans, ménagère, entrée à la Salpêtrière, salle Charcot, n° 6, le 25 septembre 1907.

*Antécédents héréditaires.* — Mère morte cardiaque.

Une sœur a eu la chorée.

*Antécédents personnels.* — Convulsions à deux mois.

Pas d'autre maladie.

Réglée à quatorze ans toujours régulièrement.

Quatre enfants actuellement bien portants.

Depuis quatre ans, vie très fatigante : femme de ménage elle lavait beaucoup.

En 1905, au mois de décembre, elle est prise subitement de diplopie par paralysie du droit externe droit qui dure environ deux mois.

En novembre 1906, douleurs dans la jambe droite cédant à quinze jours de repos. En mars les douleurs reparaissent puis, peu à peu les deux jambes deviennent raides et faibles.

Au mois de juin 1907, troubles sphinctériens légers : effort nécessaire pour aller à la selle.

En septembre 1907 on constate :

1° Paraplégie spasmodique avec exagération des réflexes, clonus bilatéral, signe de Babinski.

2° Ataxie et tremblement intentionnel des membres supérieurs.

3° Nystagmus très net.

Il s'agit donc d'une sclérose en plaques typique.

Femme d'embonpoint conservé, de teint coloré, et d'aspect robuste.

Les fonctions digestives s'accomplissent régulièrement. Foie et rate normaux.

Rien à signaler du côté du cœur, ni des poumons.

Ni albumine ni sucre dans les urines.

*Examen du sang*

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Hémoglobine.....     | 14        |
| Globules rouges..... | 5.460.000 |
| Globules blancs..... | 10.400    |

*Pourcentage leucocytaire*

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Polynucléaires.....   | 53 |
| Grands mono.....      | 7  |
| Moyens mono.....      | 15 |
| Lymphocytes . . . . . | 19 |
| Eosinophiles. . . . . | 6  |

OBSERVATION X

M..., âgée de trente ans, sans profession, entrée à la Salpêtrière salle Charcot, n° 5, le 9 novembre 1907.

*Antécédents héréditaires.* — Père mort d'une maladie aiguë à cinquante ans. Mère morte à trente-six ans des suites d'une fausse couche. Deux frères : l'un mort à vingt-six ans d'accident l'autre mort en bas âge.

*Antécédents personnels.* — Pas de maladie dans l'enfance. Régliée régulièrement depuis l'âge de seize ans.

Il y a quatre ans, rhumatisme subaigu, douleurs avec gonflement des articulations, ayant duré environ deux ans.

Après leur guérison, troubles visuels très accentués ; la vue très diminuée de l'œil gauche d'abord puis des deux yeux est si affaiblie que la malade ne peut plus lire.

Février 1906. — Fausse couche de deux mois.

Avril 1906. — Grossesse pendant laquelle la malade a chaque jour des crises de contracture siégeant au niveau du bras et de la jambe gauche durant quelques minutes, et l'obligeant à s'ap-

puyer pour ne pas tomber. Ces crises disparaissent en octobre.

Accouchement facile en décembre.

Huit jours après, apparition de raideur dans les jambes puis de titubation.

Examinée en octobre 1907 la malade présente :

1<sup>o</sup> Paraplégie spasmodique légère avec exagération des réflexes, signe de Babinski ;

2<sup>o</sup> Tremblement intentionnel très marqué ;

3<sup>o</sup> Nystagmus,

Il s'agit donc d'une sclérose en plaques typique.

Femme de trente ans, amaigrie et anémiée.

Les fonctions digestives s'accomplissent cependant à peu près normalement.

L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal.

Le pouls est rapide, l'auscultation du cœur laisse percevoir un roulement présystolique avec souffle systolique, et dédoublement du second bruit. Il y a donc une maladie mitrale d'origine rhumatismale, d'ailleurs bien compensée jusqu'à présent.

Ni albumine ni sucre dans les urines.

#### *Examen du sang*

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Hémoglobine.....     | 8         |
| Globules rouges..... | 3.140.000 |
| Globules blancs..... | 6.400     |

#### *Pourcentage leucocytaire*

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Polynucléaires.....        | 60 |
| Grands mononucléaires..... | 8  |
| Moyens mononucléaires..... | 13 |
| Lymphocytes.....           | 18 |
| Eosinophiles.....          | 1  |

## CONCLUSIONS

Parmi les circonstances étiologiques que l'on rencontre au début de la sclérose en plaques, les plus importantes de beaucoup en clinique sont celles qui concernent les causes occasionnelles.

On rencontre cependant assez souvent dans les antécédents des malades l'existence de tares héréditaires ; mais celles-ci sont de nature essentiellement variable. Le neuro-arthritisme, la tuberculose, les infections chroniques sont également fréquentes. Une seule chose leur est commune : toutes ont une action débilitante susceptible de retentir sur le développement des descendants.

Dans quelques cas, l'état anormal du système nerveux peut se révéler dès l'enfance par un trouble léger des fonctions motrices, raideur musculaire généralisée ou localisée et peut être aussi par des accidents psychiques.

Mais quel que soit le terrain, l'influence de causes occasionnelles est le plus souvent nécessaire au développement des accidents. Parmi celles-ci, les maladies infectieuses sont les plus connues depuis les publications de Pierre Marie. Leur action est incontestable, mais elle ne se produit d'après les statistiques les plus favorables que dans un cinquième des cas environ. A côté d'elles il y a place pour les intoxications, pour le traumatisme, le refroidissement,

les émotions et surtout pour le surmenage physique ou intellectuel, les préoccupations morales et la grossesse.

La diversité de ces causes occasionnelles est donc extrême, et aucune d'elles ne paraît avoir une influence exclusive.

Parmi les théories invoquées pour expliquer la pathogénie de la sclérose en plaques, celle de Pierre Marie est certainement la plus séduisante à première vue. Elle considère les plaques scléreuses comme la localisation médullaire d'un processus général infectieux : comme une variété de myélite chronique. Son argument capital est fondé sur la subordination clinique de la sclérose multiple aux maladies infectieuses.

Or, dans un grand nombre de cas, on ne retrouve aucune pyrexie à l'origine des accidents nerveux. Peut-être pourrait-on penser alors à l'existence d'une infection latente. Il nous a paru que s'il existait une invasion microbienne du milieu sanguin, celle-ci devait vraisemblablement laisser trace de son passage non seulement sur les centres nerveux, mais aussi sur les autres organes. Nous avons étudié à ce point de vue les fonctions organiques et le sang de 10 malades, dont 3 seulement avaient des infections dans leurs antécédents.

Chez tous nous avons trouvé les fonctions organiques normales, cependant l'épreuve de l'élimination provoquée du bleu de méthylène, nous a constamment fourni une courbe anormale et polycyclique. Ces modifications sont dues, croyons-nous, à des troubles circulatoires d'origine nerveuse et non pas à l'existence de lésions rénales :

l'épreuve de la glycosurie phloridzique nous a en effet toujours fourni des résultats normaux.

La formule leucocytaire est le plus souvent altérée. Il y a une leucocytose légère (8 à 10.000), avec mononucléose, l'accroissement des mononucléaires portant surtout sur les lymphocytes. Ces altérations sont très voisines de celles qui ont été signalées dans les maladies mentales et surtout dans le tabes, la paralysie générale, la myasthénie, elles sont demeurées identiques à elles-même pendant plusieurs mois chez les malades que nous avons observés. La rareté de la mononucléose en dehors des maladies nerveuses ; l'invariabilité de la formule sanguine dans tous nos cas, contrastant avec les fluctuations habituelles de l'équilibre leucocytaire au cours des toxi-infections, nous font hésiter à considérer les altérations sanguines comme d'origine infectieuse. Nous pensons plutôt qu'il s'agit d'une sorte de trouble trophique viscéral portant sur les organes hématopoïétiques.

L'influence de l'infection ne peut donc être décelée dans la grande majorité des cas et si les maladies infectieuses jouent un rôle indiscutable dans l'éclosion des accidents nerveux, rien ne nous autorise à conclure que ce soit en permettant l'accès de microbes au niveau de l'axe cérébro-spinal.

Nous croyons au contraire qu'au même titre que la grossesse, le surmenage et toutes les autres causes occasionnelles elles agissent en demandant à un système nerveux congénitalement affaibli des efforts trop violents ou trop répétés. Il en résulte un épuisement de l'axe cérébro-spinal qui se traduit par les symptômes cliniques et les

lésions anatomiques de la sclérose en plaques. Nous admettons donc la théorie de Fürstner qui voit dans la sclérose multiple le signe d'une « invalidité précoce » des éléments nerveux.

Elle explique aisément les différentes évolutions cliniques de la maladie. Tantôt le système nerveux profondément affaibli s'use par le seul fait de son fonctionnement, cède à l'action des moindres causes ; les malades s'acheminent alors lentement et progressivement vers la mort. Tantôt au contraire, doué d'une vitalité plus grande, il ne se laisse altérer que par des causes puissantes et reste susceptible de réparer plus ou moins complètement ses pertes pendant les périodes de repos ; la sclérose en plaques évolue alors par poussées successives, séparées par des phases d'arrêt, ou même par des rémissions qui peuvent devenir de véritables guérisons, si les circonstances favorables maintiennent le malade à l'abri des causes nocives.

Cet épuisement médullaire se révèle en clinique par une fatigabilité extrêmement rapide des fonctions motrices et des sensibilités osseuses et auditives, sur laquelle Claude et Egger ont très justement attiré l'attention.

Il peut être localisé au début, et l'on voit souvent les premiers symptômes frapper une région traumatisée ou des groupes musculaires plus particulièrement surmenés.

La débilité congénitale du système nerveux se laisse parfois expliquer par l'intervention de l'hérédité, mais celle-ci ne nous semble pas être toujours en jeu. Nous croyons en effet que la répétition des causes nocives, la prolongation des fatigues ou du surmenage, la fréquence des infections ou des grossesses suffisent dans certains cas

à forcer la résistance d'un système nerveux antérieurement normal.

Nous admettons avec Fürstner que la sclérose en plaques traduit l'épuisement et la dégénérescence des éléments nerveux, mais nous pensons qu'il y a lieu d'élargir sa théorie et de faire place à côté de la dégénérescence congénitale à la dégénérescence acquise de l'axe cérébro-spinal.

---

Le Président de la thèse  
RAYMOND

Vu : Pour le Doyen  
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :  
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris  
L. LIARD



## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

*Allen Starr.* — Multiple sclerosis his occurrence and etiology. Journ. of. nerv. and mental disease, 1904.

*Allen et Russel.* — Rhumatisme suivi de symptômes de sclérose en plaques. The Lancet, 19 juillet 1902.

*Armand-Delille.* — Sclérose en plaques chez un enfant de cinq ans et demi. Soc. de Neurol., 2 février 1905.

*Balint.* — Sclérose en plaques consécutives à un accouchement. Deut. Zeitschr. f. Nervenh., nos 5 et 6, 3 avril 1900, p. 437.

*Baumlin.* — Affection héréd. et famil. à type de sclérose en plaques. Deut. Zeitschr. f. Nervenh., 1905, t. XX, f. 3-4, p. 265.

*Berger.* — Statistique de 206 cas de sclérose en plaques. 1905, in Neurol. Centralbl.

*Bornstein.* — Anat. path. de la sclérose en plaques. Arch. polonaises des Sciences biol. et méd., VII, 1904.  
Cité dans Rev. Neurol., 1905, p. 808.

*Boulogne.* — Sclérose en plaques à début apoplectiforme. Rev. de Méd., 1896.

*Bourneville et Guérard.* — De la sclérose en plaques. Paris, 1869.

*Bourneville.* — Sclérose en plaques ayant débuté dans l'enfance. Progrès médical, 26 mai 1900, no 21, p. 321.

- Bouveret.* — Tremblement intentionnel au cours d'une fièvre typhoïde. *Lyon médical*, 1882.
- Brissaud.* — Syndrome de sclérose en plaques chez deux frères. *Soc. Neurolog.*, 6 nov. 1902.
- Bruno Leick.* — Sclérose en plaques consécutive à un trauma. *Deutsche Medecin. Wochensch.*, 2 mars 1899.
- Carrier.* — Sclérose en plaques chez un hérédo-syphil. *Revue de Neurol.*, 1902, p. 929.
- Cestan et Guillaïn.* — Sclérose en plaques familiale. *Revue de Méd.*, 1900, p. 813.
- Ceni et Besta.* — Lés. interméd. entre la sclérose en plaques et les myélites produites par des tox. d'aspergillus. *Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXI, f. 2, p. 125-135, juillet 1905.
- Chabad.* — Sclérose en plaques chez enfant de huit ans. *Saint Petersburger Med. Woch.*, 1898, n° 4. In *Rev. de Méd.*, 1898, p. 923.
- Chauffard.* — Sclérose en plaques et fièvre typhoïde in *Landouzy*. Thèse d'agrég., 1880.
- Cheadle.* — *Med. Times and Gaz.*, 78, t. I, p. 139. In *P. Marie*. Sclérose en plaques chez les enfants. *Rev. de Méd.*, 1883.
- Claude.* — *Soc. Neurol.*, 6 août 1905.
- Claude et Egger.* — *Soc. Neurol.*, 1<sup>er</sup> mars 1906.
- Claude et Lejonne.* — *Soc. Neurol.*, 11 avril 1907.
- Conor.* — Sclérose en plaques consécutive à une fièvre typhoïde. *Gaz. des Hôp.*, avril 1904, p. 447.
- Crocq.* — Sympt. de sclérose en plaques chez une femme de quatre-vingt-un ans. *Journal de Neurologie*, 1901, p. 126.

- Cruveilhier*. — Atlas d'anat. pathol. Livre XXXII, pl. II et XXXVIII, p. 1 et 2.
- Déjerine*. — Etude sur la sclérose en plaques à forme de sclélat-amyotrophique. Rev. de Méd., 1884, p. 193.
- Dide*. — Le sang dans la démence précoce. Revue neurolog., 15 avril 1905, p. 381.
- Dupré et Garnier*. — Sclérose en plaques juvénile. Soc. Neurol., 1<sup>er</sup> décembre 1904.
- Edwards (Blanche)*. — Glycosurie dans les maladies nerveuses. Rev. de Médecine, 1889.
- Eichhorst*. — Sclérose en plaques infantile et héréditaire. Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. CXLVI, 2, résumé in Sem. médicale, 1896, p. 459.
- Etienne*. — Sclérose en plaques consécutive à l'intoxication oxycarbonée. Revue de Neurol., p. 825.
- Fleury (Maurice de)*. — Sclérose en plaques fruste. Rev. de Méd., 1885, p. 139.
- Fraenkel*. — Lymphocytose of the cerebrospinal fluid. Medical Record, 1904, n° 4.
- Friedreich*. — Sympt. de sclérose en plaques après une fièvre typhoïde. Virchow's Archiv. LXVIII, p. 230.
- Furstner*. — Sclérose en plaques et paralysie agitante. Arch. f. Psych., t. XXX, f. 3, p. 1, 1898.
- Geay*. — Troubles psychiques dans la sclérose en plaques. Thèse de Lyon, 1904.
- Gilbert et Lion*. — Sclérose en plaques à forme hémiplegique. Arch. de Physiol., 1887, p. 126.
- Hoffmann*. — Sclérose en plaques. Rapport au Congrès de Bade. Arch. f. Psych., t. XXXIV, fasc. 3, 1901, p. 1047.

- Jaccoud*. — Sclérose en plaques. Clinique de 1866, p. 420.
- Jolly*. — Sclérose en plaques consécutive à un érysipèle.  
Arch. f. Psych., 1872, p. 711.
- Kahler et Pick*. — Beiträge sur Pathol. und pathol. Anat.  
des Centralnervensystems. Leipzig, 1879, p. 50.
- Klausner*. — Etiol. de la sclérose en plaques. Arch. f. Psych.,  
1901.
- Klippel et Lefas*. — Altér. cytol. du sang dans les mal. mentales. Encéphale, 1906, n° 1, p. 34.
- Rosa Landis*. — Sclérose en plaques chez l'enfant. Thèse de  
Paris, 1898.
- Lannois*. — Troubles psychiques dans la sclérose en plaques. Revue de Neurol., 1903, p. 876.
- Lannois et Paviot*. — Sclérose en plaques consécutive à une arthrite tuberculeuse de l'épaule. Revue de Méd., 1899, p. 625-632.
- Lebreton*. — Sclérose en plaques chez les enfants. Thèse de  
Paris, 1900.
- Lenhartz*. — Sclérose en plaques consécutive à la dysenterie. Berl. klin. Wochenschr., 1883, n° 21-22.
- Liouville*. — Sclérose en plaques. Soc. de Biol., 1868, p. 231.  
Soc. de Biol., 1869, p. 108.
- Pierre Marie*. — Sclérose en plaques chez les enfants. Revue de Méd., 1883.
- Sclérose en plaques et maladies infectieuses. Progrès médical, 1884, p. 287.
  - Leçons sur les maladies de la moelle, 1892, p. 143.
  - Traité de médecine. Bouchard-Brissaud. Art. Sclérose en plaques.

*Massalongo et Silvestri.* — Sclérose en plaques infantile d'origine grippale. *Revue neurol.*, 1893, p. 649.

*Minciotti.* — Sclérose en plaques à la suite de coqueluche chez un enfant de six ans et demi. *Gazette degli Ospedali et delle Clin.*, 2 oct. 1904, p. 1241, in *Revue neurol.*, 1905, p. 41.

*Moncorvo.* — Etiol. de la sclérose en plaques chez les enfants. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, juin 1887.

— Réflexions sur la nat. et le traitement de la sclérose en plaques. Paris, 1893.

— Contrib. à l'étude de la sclérose multilocul. chez les enfants. Paris, 1894.

*Nespor.* — Sclérose en plaques d'origine paludéenne. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1905, n° 27, p. 725.

*Ordenstein.* — Sclérose en plaques. Thèse de Paris, 1867.

*Oppenheim.* — Sclérose en plaques et intoxications. Berlin. *Gesellch. f. Psych. und Nerven-Krankheiten*, 7 déc. 1895, in *Neurolog. Centralbl.*, 1896, p. 43.

*Oppenheim.* — Sclérose en plaques. *Deut. Zeitsch f. Nervenheilk.*, 1902.

*Orlovsky.* — Association de sclérose en plaques et de syphilis. Soc. de Neur. et Psychiatrie de Moscou, 24 janvier 1897. In *Rev. Neurol.*, 1897 p. 341.

*Philippe et Jonès.* — Etude anatomo-path. de l'écorce cérébrale dans la sclérose en plaques. Soc. de Neurol., 9 novembre 1899.

*Phue.* — Sclérose en plaques consécutive à une pneumonie. *Norsk. magazin for Laegevidenskaben*, 1903, 404-419. In *Rev. Neurol.*, 1903, p. 672.

*Pitres*. — Anomalies de la sclérose en plaques disséminées.

Rev. de Méd., 1877, p. 892.

*Pollard*. — Sclérose en plaques dans la convalescence de la scarlatine. *Lancet*, 1878, p. 133.

*Probst*. — Sclérose en plaques disséminées. *Arch. f. Psychiatrie*, fasc. 2, 1901, p. 590

*Raecke*. — Troubles psychiques de la sclérose en plaques. *Archiv. f. Psychiatrie*, 1906.

*Raymond*. — Sclérose en plaques chez les enfants. *Presse méd.*, 5 août 1899.

*Raymond et Guillain*. — Sclérose en plaques chez un infantile myxœdemateux. *Soc. Neurol.*, 9 juillet 1904.

*Raymond et Beaudouin*. — Sclérose en plaques chez une jeune fille de treize ans. *Soc. de Neurol.*, 8 juin 1905.

*Raymond et Guevara Rajas*. — Sclérose en plaques. *Encéphale*. An II, n° 3, pp. 225-232, mars 1907.

*Rendu*. — Sclérose en plaques consécutive à une grippe. *Soc. méd. des Hôp.*, 1894.

*Richardière*. — Glycosurie et diabète dans la sclérose en plaques. *Revue de Méd.*, 1885.

*Rogues de Fursac et Dufour*. — Elimin. polycyclique du bleu de méthylène. *Soc. Anat.*, 6 mai 1898.

*Rose*. — Sclérose en plaques et diabète sucré. *Zeit. f. klin. med.*, 1904.

*Rosenfeld*. — Endartérite dans la sclérose en plaques. *Arch. f. Psychiatrie*, 1904, f. 2.

*Schuller*. — *Soc. de Neurol. et psych. de Vienne in Neurol. Centralb.*, 1905.

*Seiffer*. — Troubles psychiques dans la sclérose en plaques., *Arch. f. Psych.*, 1905, p. 252.

- Sparks.* — Sclérose en plaques au cours de la coqueluche.  
Med. Times and Gazette 1877, p. 692.
- Stadelman et Lewandowsky.* — Neurol Centralb., 1907.
- Stadthagen.* — Sclérose en plaques à la suite d'une diphtérie. Analysé in Centralblatt f. med., Wissenschaft 1884, p. 90.
- Sternberg.* — Soc. de Neurol. et Psych. de Vienne in Neurol. Centralb., 1905.
- Stieglitz.* — Troiscas de sclérose en plaques chez l'enfant. Soc. de Neurologie de New-York. Analyse dans Semaine médicale, 1896, p. 515.
- Strümpell.* — Pathogénie de la sclérose en plaques. Neurolog. Centralblatt, 1896, p. 961.
- Thomas et Long.* — Associat. de sclérose en plaques et de syphilis. Soc. de Biol., 1899, p. 769.
- Timal.* — Sclérose en plaques. Thèse de Paris, 1873.
- Vælsch.* — Monatsch. f. Psych., 1908.
- Vulpian.* — Sclérose en plaques. Union médicale, 1866, pp. 459-475, 507-541.
- Wegelin.* — Sclérose en plaques à évolution aiguë. Deutsch. Zeits. f. Nervenheilk, 1906.
- Wernicke.* — Lehrbuch der Gehirnkrankheiten, 1883.
- Westphal.* — Sclérose en plaques consécutive à la fièvre typhoïde et à la variole. Arch. f. Psych., 1872, p. 376.
- Zenker.* — Sclérose en plaques. Zeitschrift. f. ration. medicin, XXIV Band, 2 und 3 Heft.





